

SÉRIE A
N° SÉRIE 252
N° D'ORDRE :
276

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

ADALBERT VAN BOGAERT

Docteur en Médecine de l'Université Libre de Bruxelles

1^{re} THÈSE. — NOUVELLE MÉTHODE POUR LA DÉTERMINATION
DES CHRONAXIES MYOCARDIQUE ET HISIENNE.

Son étude. — Son application à l'étude des Troubles de la conduction
auriculo-ventriculaire et de l'électrogramme ventriculaire.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 29 mars 1933 devant la Commission d'examen

MM. L. LAPICQUE..... *Président.*

H. LAUGIER.....

R. COMBES.....

} *Examineurs.*

POITIERS

SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'IMPRIMERIE

6 et 8, rue Henri-Oudin, 6 et 8

1933

SÉRIE A
N° SÉRIE 252
N° D'ORDRE :
276

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

ADALBERT VAN BOGAERT

Docteur en Médecine de l'Université Libre de Bruxelles

1^{re} THÈSE. — NOUVELLE MÉTHODE POUR LA DÉTERMINATION
DES CHRONAXIES MYOCARDIQUE ET HISIENNE.

Son étude. — Son application à l'étude des Troubles de la conduction
auriculo-ventriculaire et de l'électrogramme ventriculaire.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le mars 1933 devant la Commission d'examen

MM. L. LAPICQUE.....	<i>Président.</i>
H. LAUGIER.....	} <i>Examineurs.</i>
R. COMBES	

POITIERS

SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'IMPRIMERIE

6 et 8, rue Henri-Oudin, 6 et 8

1933

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen..... C. MAURAIN, *Professeur*, Physique du globe.
Doyen honoraire..... M. MOLLIARD.

Professeurs honoraires

H. LE CHATELIER.	LÉON BRILLOUIN
H. LEBESGUE.	A. DEREIMS.
A. FERNBACH.	Emile PICARD.
A. LEDUC.	Rémy PERRIER.

Professeurs

E. GOURSAT.....	Analyse supérieure et algèbre supérieure.	P.-A. DANGEARD ..	Botanique.
P. JANET.....	Electrotechnique générale.	Léon BERTRAND...	Géologie structurale et géologie appliquée.
F. WALLERANT ...	Minéralogie.	E. RABAUD	Biologie expérimentale.
P. PAINLEVÉ	Mécanique analytique et mécanique céleste.	G. JULIA	Calcul différentiel et calcul intégral.
M. CAULLERY.....	Zoologie (Evolution des êtres organisés).	Paul MONTEL.....	Mécanique rationnelle.
Emile BOREL.....	Calcul des probabilités et Physique mathém.	V. AUGER	Chimie appliquée.
H. ABRAHAM.....	Physique.	P. WINTREBERT ..	Anatomie et histologie comparées.
M. MOLLIARD.....	Physiologie végétale.	O. DUBOSCQ.....	Biologie maritime.
E. CARTAN	Géométrie supérieure.	Eugène BLOCH...	Physique théorique et physique céleste.
Gabriel BERTRAND	Chimie biologique.	N.	Etude des combustibles.
Jean PERRIN.....	Chimie physique.	L. LUTAUD	Géographie physique et géologie dynamique.
L. LAPICQUE	Physiologie générale.	Henri VILLAT....	Mécanique des fluides et applications.
M ^{me} P. CURIE.....	Physique générale et radio-activité.	Ch. JACOB.....	Géologie.
G. URBAIN.....	Chimie générale.	P. PASCAL.....	Chimie minérale.
L. MARCHIS.....	Aviation.	E. ESCLANGON ..	Astronomie.
E. VESSIOT.....	Théorie des fonctions et théorie des transformations.	H. BÉNARD	Mécanique expérimentale des fluides.
A. COTTON.....	Physique générale.	C. MAUGUIN.....	Minéralogie.
J. DRACH.....	Application de l'analyse à la géométrie.	L. BLARINGHEM ..	Botanique.
Charles FABRY....	Physique.	A. GUILLIERMOND	Botanique (P. C. N.).
R. LESPIEAU.....	Théories chimiques.	A. DENJOY.....	Mathématiques générales.
P. PORTIER.....	Physiologie comparée.	A. DUFOUR.....	Physique (P. C. N.).
Charles PÉREZ....	Zoologie.	H. BÉGHIN.....	Mécanique physique et expérimentale.
E. BLAISE.....	Chimie organique.	DE BROGLIE.....	Théories physiques.
E. PÉCHARD.....	Chimie (Enseigt P. C. N.).	FOCH	Mécanique expérimentale des fluides.
A. GUILLET.....	Physique.	PAUTHENIER.....	Physique (P. C. N.).
M. GUICHARD.....	Chimie minérale.	VILLEY	Mécanique physique et expérimentale.
A. MICHEL-LÉVY ..	Pétrographie.	LABROUSTE.....	Physique du Globe.
H. MOUTON	Chimie physique.	FREUNDLER.....	Chimie (P. C. N.).
L. DUNOYER.....	Optique appliquée.	PRENANT.....	Zoologie.
M. JAVILLIER.....	Chimie biologique.	P. JOB	Chimie générale.
ROBERT-LÉVY	Zoologie.	CHRÉTIEN.....	Optique appliquée.
A. DEBIERNE.....	Radioactivité.	BOHN	Zoologie (P. C. N.).
E. DARMOIS.....	Physique.	COMPES	Sciences naturelles (P. C. N.).
G. BRUHAT.....	Physique.	GARNIER.....	Mécanique rationnelle.
F. PICARD	Zoologie (Evolution des êtres organisés).	PÉRES.....	Mécanique des fluides.
L. JOLEAUD.....	Paléontologie.	LAUGIER.....	Physiologie générale.
M. FRÉCHET.....	Calcul des Probabilités et Physiques mathématiques.	TOUSSAINT.....	Technique aéronautique.
M ^{re} RAMART-LUCAS	Chimie organique.	HACKSPILL.....	Chimie (P. C. N.).

Secrétaire A. PACAUD.
Secrétaire honoraire..... D. TOMBECK.



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

tendrement et affectueusement.

A MA MÈRE

A MON FRÈRE LUDO VAN BOGAERT

Agrégé de l'Université,
Médecin des Hôpitaux d'Anvers,

*J'aime à dire toute mon affectueuse
gratitude en tête de ce travail que je
n'aurais peut-être jamais entrepris sans
son exemple et ses encouragements.*

A TOUS LES MIENS.

A MES AMIS.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

LE PROFESSEUR L. LAPICQUE

Professeur de Physiologie générale à la Sorbonne,
Membre de l'Académie de Médecine,
Membre de l'Académie des Sciences,
Commandeur de la Légion d'Honneur,
Membre correspondant de l'Académie royale de Médecine de Belgique,
Docteur hon. c. de l'Université de Liège.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR CH. LAUBRY

Médecin de l'Hôpital Broussais,
Commandeur de la Légion d'Honneur.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DE MEYER

Professeur de Pathologie générale à l'Université libre de Bruxelles.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE BRUXELLES

INTRODUCTION

L'excitabilité d'un tissu est définie par une donnée d'intensité d'une part, par une donnée de temps d'autre part. M. et L. Lapique ont appelé « chronaxie » le temps minimum nécessaire pour que le double de l'intensité correspondant au seuil d'excitation pour un temps indéfini, détermine une réaction. Cette durée limitée est constante pour un même tissu mais varie avec son état physiologique. Elle est enfin liée d'une façon directe et étroite aux différentes propriétés physiologiques du tissu envisagé (durée de la contraction, vitesse de l'influx nerveux, etc...).

En d'autres termes on peut, en tenant compte de la seule caractéristique d'excitabilité d'un tissu, apprécier la plupart de ses propriétés physiologiques et définir précisément leur état.

C'est ce qu'ont fait M. Lapique et C. Veil et d'autres physiologistes après elles, pour le cœur et ses deux tissus constitutifs anatomiquement et physiologiquement différenciés : le myocarde et le tissu autonome. Normalement, ceux-ci ont leur chronaxie propre très différente l'une de l'autre mais identique à elle-même pour le même tissu à travers tout le cœur. Les données apportées par ces auteurs firent entrevoir sous un jour nouveau la physiologie normale et pathologique du cœur et en particulier celle de la naissance de l'onde d'excitation et de sa propagation ou conduction à travers le cœur. Les troubles du rythme ou mieux les allorhythmies dus à une dissociation des activités auriculaires et ventriculaires seraient liés aux variations de chronaxie des deux tissus différenciés du cœur et en particulier de leur rapport réciproque. L'hypothèse était d'autant plus séduisante que des intoxications électives expérimentales venaient la justifier.

L'électrocardiographie, c'est-à-dire l'étude de l'image des variations de potentiel produites au cours des diverses phases de la

révolution cardiaque, reçut elle aussi son interprétation basée sur la chronaxie.

En effet, dès 1907, Lapicque avait énoncé la loi suivante : « La rapidité de variation de potentiel en un point d'un tissu est fonction de la vitesse de propagation de l'influx stimulateur et par conséquent fonction de la chronaxie de ce tissu. »

R. S. Lillie, en 1914, confirma cette observation.

Il était dès lors juste de chercher dans une modification de la chronaxie des voies de propagation de l'excitation dans le cœur, l'explication de certaines anomalies de l'image électrocardiographique, tel par exemple l'élargissement de l'oscillation rapide Q. R. S. de l'électrogramme ventriculaire.

Les expériences de De Boer faites avec des poisons ralentisseurs de l'onde d'excitation intracardiaque vinrent d'ailleurs démontrer qu'il en était bien ainsi.

Ces faits méritaient d'autant plus d'intérêt qu'ils s'appliquaient immédiatement à la pathologie humaine.

Leur importance n'avait pas échappé à l'esprit pénétrant de mon maître M. Laubry.

La théorie chronaxique des troubles de la conduction, d'une part, des anomalies de l'électrogramme ventriculaire d'autre part, donna lieu à diverses publications qu'il signa en collaboration ou non avec Routier et Walser, ainsi qu'à la thèse très remarquée de son élève Deglaude.

Les hypothèses fonctionnelles que M. Laubry proposait de substituer, en se basant sur les travaux de Lapicque, Veil et Fredericq, aux conceptions anatomiques de la pathologie cardiovasculaire demandaient une vérification expérimentale.

J'eus l'honneur d'être convié à cette tâche lorsqu'il y a quatre ans, il me reçut comme assistant dans son service de l'hôpital Broussais. Je tiens à dire ici mon admiration et ma reconnaissance pour cet excellent maître qui fut l'inspirateur de ce travail, m'encouragea pendant les trois ans d'expérimentation qu'il nécessita et ne cessa en même temps de veiller à ma formation cardiologique avec l'affection d'un père. Je lui dois donc tout ce que j'ai pu acquérir aux côtés d'un maître aussi éminent et bon.

La première étape de ce travail devait consister dans l'étude même de la chronaxie et des méthodes de sa mesure.

Pour cela je fus confié à M. le professeur Lapicque. L'accueil

que je reçus dans le laboratoire de physiologie générale de la Sorbonne restera un de mes souvenirs les plus chers.

Que M. le Professeur et M^{me} Lapique trouvent ici le témoignage de ma respectueuse gratitude et de ma profonde admiration. Je ne pourrai jamais assez les remercier pour les directives hautement éclairées par lesquelles ils ont guidé ce travail et pour leurs conseils en présence des difficultés techniques qui me paraissaient souvent insurmontables. L'hospitalité qu'ils m'ont largement donnée dans leur laboratoire pendant plus de deux ans m'est inoubliable.

Au cours de quelques expériences de tâtonnement, entreprises avec M^{lle} C. Veil sur la chronaxie du cœur de la grenouille, nous eûmes la bonne fortune d'observer un fait curieux qui devait par la suite nous servir considérablement dans le travail que nous nous proposons d'entreprendre.

La chronaxie du myocarde auriculaire et ventriculaire de la grenouille étant une constante, il fallait trouver toujours le même chiffre, quelle que soit la position du cœur par rapport aux électrodes d'excitation. Or, s'il en était ainsi en règle générale, il y avait une position, toujours la même d'ailleurs, pour laquelle nous trouvions un chiffre au moins double de tous les autres. Ce fait retint notre attention.

Nous nous sommes efforcés tout d'abord de préciser la position exacte pour laquelle nous le relevions. Il importait ensuite de justifier cette grande chronaxie.

Grâce à M^{lle} Veil nous eûmes vite fait de constater que celle-ci se retrouvait chaque fois que, sur le cœur de la grenouille *in situ*, mais libéré de son péricarde, sa pointe, fixée à la cathode, était déplacée de 90° vers la droite ou vers la gauche, une large anode en argent étant placée dans la bouche.

Au cours d'expériences ultérieures nous avons pu préciser cette observation et établir que la grande chronaxie se retrouvait uniquement lorsqu'on excitait le cœur transversalement au niveau du sillon auriculo-ventriculaire. Partout ailleurs une excitation, même transversale, donnait un chiffre généralement moitié moindre de celui-là. Ces deux chronaxies se retrouvaient sur le cœur de la tortue et sur celui du chien. Elles pouvaient même se mesurer chez ce dernier à thorax fermé.

Une fois ce fait bien établi, il fallait le justifier.

La première partie de ce mémoire est consacrée à la mise au

point et à la discussion de la nature exacte des deux chronaxies cardiaques mesurées au moyen de trois électrodes, dont une cathode plantée dans la pointe du cœur, une autre et l'anode plantées de part et d'autre du sillon auriculo-ventriculaire, l'une dans son bord gauche, l'autre dans son bord droit. Par différents moyens nous avons pu montrer que la grande chronaxie mesurée par excitation transversale correspondait bien à celle du tissu de jonction auriculo-ventriculaire. Celui-ci enjambe le sillon séparant ces deux cavités et passe fort probablement dans ces conditions, dans le champ de notre excitation électrique transversale. La petite chronaxie mesurée dans toutes les autres positions était celle du myocarde banal.

Je remercie vivement M^{lle} C. Veil de m'avoir guidé et aidé continuellement pendant la mise au point de cette nouvelle méthode d'exploration des deux chronaxies cardiaques. Sa familiarisation avec l'expérimentation délicate que comprend l'étude des chronaxies des deux tissus différenciés du cœur, à laquelle elle a consacré sa thèse et plusieurs travaux remarquables, m'a été particulièrement précieuse, sans compter l'aimable amitié dont elle a bien voulu m'honorer.

L'acquisition de cette nouvelle méthode de mesure nous a été particulièrement utile. En effet, pour étudier et surtout pour suivre les variations des chronaxies cardiaques depuis l'état normal jusqu'aux états pathologiques les mieux caractérisés, et en tirer ensuite des conclusions concernant leur rapport avec les troubles de la conduction d'une part et des altérations de l'électro-cardiogramme d'autre part, il fallait à tout prix posséder une méthode qui conservât, au moins au départ, des conditions voisines de la normale. Or, tous les procédés de mesure de la chronaxie du faisceau de Gaskell-His, c'est-à-dire du tissu autonome, généralement enfoui dans la profondeur du cœur, sont sinon sanglants au moins gravement traumatisants. Le chiffre de départ est dès lors erroné. Bien plus, la conduction est en outre toujours troublée dès le début de ces expériences, puisqu'elles consistent à couper ou écraser le faisceau pour l'exciter ensuite. (Le bloc est d'ailleurs dans ses méthodes le seul critère permettant d'affirmer que le faisceau de His a bien été touché).

En possession d'une nouvelle méthode, traumatisant au minimum le cœur et n'altérant en particulier jamais le faisceau de His, nous pouvions entreprendre notre travail, à savoir : l'étude

des relations de la chronaxie avec les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire d'abord, avec ceux de l'électrocardiogramme ensuite. Cette étude fait l'objet de la deuxième partie de ce mémoire. Celle-ci a été, pour des raisons d'ordre pratique, entièrement faite au laboratoire d'électrocardiographie du service de M. Laubry, à l'hôpital Broussais. Je remercie vivement son chef de laboratoire le Dr Deglaude pour son amitié et pour l'hospitalité qu'il m'offrit. Il mit tout en œuvre pour faciliter l'expérimentation que comprenait ce travail.

M^{me} S. Hurier, attachée au même laboratoire, accepta, avec une complaisance et un dévouement qui m'ont fort touché, de m'aider dans ces expériences longues et fatigantes. Qu'elle trouve ici l'expression de ma gratitude.

Plan du travail.

Après un bref exposé des conditions techniques générales de notre expérimentation et du matériel animal auquel nous nous sommes adressés, nous étudierons dans une première partie la méthode nouvelle qui nous a permis de mesurer deux chronaxies différentes du cœur suivant la position des électrodes d'excitation. Nous rechercherons leur nature exacte par différents moyens et principalement par la méthode des poisons. Nous avons choisi pour cela des poisons dont le tropisme nous était connu par des travaux antérieurs. Nous y ajouterons l'étude d'un poison dont l'action sur la chronaxie en général n'a pas été envisagée jusqu'ici : l'éphédrine. Nous commencerons par établir son action sur le muscle rapide puis sur le muscle lent. Celle-ci étant définie, nous ferons agir cet alcaloïde sur le cœur de la grenouille et du chien, afin de vérifier les observations faites sur des muscles banaux. Nous nous rendrons compte de cette façon, ainsi que par d'autres procédés encore, que les deux chronaxies mesurées par notre méthode sont bien l'une celle du myocarde, l'autre celle du faisceau de Gaskell-His.

Dans la deuxième partie de ce mémoire, en possession d'une méthode non traumatisante de mesure des deux chronaxies cardiaques, nous étudierons successivement les relations des variations des deux chronaxies cardiaques d'abord avec les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, ensuite avec les altérations et déformations de la phase rapide Q. R. S. de l'électrogramme ventriculaire.

. . .

Technique générale et matériel.

Nous avons utilisé pour déterminer la chronaxie du cœur, comme pour celle des autres muscles qu'à titre de comparaison nous avons eu l'occasion d'explorer (gastrocnémien de la grenouille, pied de l'escargot), le chronaximètre de Lapicque ou le montage en condensateurs dont le temps de décharge pour une résistance fixe est connu et proportionnel à la capacité. L'un et l'autre appareillage sont classiques, leur description détaillée est donc superflue.

La rhéobase pour toutes nos expériences a été fixée à partir d'un courant continu, débité par une batterie d'accumulateurs (au total 4-8 ou 20 volts), fractionné en tranches de $1/20$ et de $1/200$ du potentiel total à l'aide d'un réducteur à contact tournant de Lapique. Seules certaines mesures faites sur le chien, nécessitant des voltages supérieurs à ceux que pouvait supporter ce réducteur de potentiel, exigèrent l'emploi de la gouttière au sulfate de zinc de Lapique. Le contact mobile le long de cette gouttière nous permettait d'utiliser des tranches de 10 à 75 volts et plus, mesurées avec une approximation suffisamment précise sur un voltmètre.

Nous disposons, pour préciser la caractéristique de temps de l'excitabilité, d'un jeu de capacités allant de 0,001 jusqu'à 10 microfarads. Ce jeu était largement suffisant pour l'étude de la chronaxie des muscles rapides et de ses variations provoquées.

L'étude de la chronaxie du tissu autonome du cœur a été faite également par l'étude des temps de décharge de condensateurs. Mais pour les muscles lents, comme ceux du pied de l'escargot, nous avons eu recours au chronaximètre de Lapique surtout lorsqu'il s'agissait de suivre les effets d'un poison augmentant encore leur chronaxie naturellement déjà élevée.

*
* *

Nous exprimons, dans les protocoles d'expériences rapportés dans ce travail, la rhéobase par le nombre de plots, c'est-à-dire de fractions du voltage total, utilisés sur le contact tournant du réducteur du potentiel.

Quant à la chronaxie, celle-ci se lit immédiatement en millièmes de seconde sur le cadran gradué du chronaximètre balistique. Nous l'avons exprimée dans nos protocoles d'expériences en unités capacités (microfarads) lorsque nous nous servions de la décharge de condensateurs pour l'établir. Il est facile dans ce dernier cas de la calculer en millièmes de seconde à l'aide de la formule suivante :

$\tau = \text{résistance totale du circuit en ohms} \times \text{capacité en farads} \times 0,37.$

0,37 étant un coefficient déterminé expérimentalement.

La résistance du circuit exprimée en ohms doit comprendre la résistance des électrodes et de la préparation, ce qui fait pour

une préparation musculaire et deux électrodes fines d'argent, séparées de 1 à 2 cm., environ 3.000 ohms.

A cela s'ajoutaient 7.000 ohms intercalés en série avec la préparation, afin de maintenir constante la résistance totale du circuit (10.000 ohms).

Pour les chronaxies nerveuses nous avons toujours shunté le nerf en plaçant la préparation en dérivation sur un circuit ayant une résistance supplémentaire de 3.000 ohms.

. . .

Nous avons employé comme électrodes, du fil d'argent chloruré d'un diamètre proportionné à l'animal et à l'organe explorés. A propos de chaque type d'expérience, nous préciserons d'ailleurs les caractères des électrodes employées ainsi que la manière de les mettre en place et l'endroit exact de leur fixation.

Un jeu de clefs nous permettait d'utiliser à volonté comme courant d'excitation, le courant continu débité par la batterie d'accumulateurs ou la décharge des condensateurs chargés à l'aide d'une clef de Morse à double contact.

. . .

L'étude graphique des troubles du rythme faisant l'objet de la deuxième partie de ce travail a été pratiquée à l'aide du galvanomètre à corde du type Bull-Boulitte.

. . .

Nos expériences ont été faites principalement sur le cœur de la grenouille (surtout *rana fusca*, parfois *rana esculenta*), de la tortue (*cistudo europea*) et du chien (125 chiens). Nous avons toujours pris comme critère de la réaction du cœur à la stimulation électrique, l'extrasystole ventriculaire, suivie d'un repos compensateur.

PREMIÈRE PARTIE

LA CHRONAXIE TRANSVERSALE

ET LA

CHRONAXIE LONGITUDINALE DU CŒUR

ÉTUDE DE LEUR NATURE

CHAPITRE PREMIER

La chronaxie transversale et longitudinale du cœur.

La chronaxie d'un faisceau musculaire lisse ou strié est constante pour un même animal, une même espèce et pour un même système d'électrodes lorsque les conditions physiques et chimiques du milieu dans lequel on le place (température, équilibre ionique, pH) sont identiques à elles-mêmes à travers toutes les mensurations.

Bien plus les muscles adaptés à une même fonction ont la même chronaxie. Ceci se vérifie remarquablement dans le cœur dont tous les éléments musculaires striés, disposés et associés pour veiller à l'évacuation du sang, ont tous la même chronaxie. Ces observations ont été faites pour le myocarde ventriculaire et auriculaire et pour les muscles papillaires par M. Lapique et M^{lle} Veil et furent récemment encore confirmées par Fredericq et Rylant en Belgique, par Quincke et Stein en Allemagne.

Mais le cœur est composé de deux tissus musculaires histologiquement et physiologiquement différenciés : d'une part des fibres musculaires striées assurant dans le cœur sa propriété essentielle de se contracter et donc de maintenir un débit sanguin satisfaisant, d'autre part un tissu également musculaire et strié quoique moins différencié, composé de grandes cellules homogènes réunies entre elles par des longues fibrilles passant sans interruption de l'une à l'autre. Ce dernier tissu semble avant tout préposé à la conduction des stimulations périodiques à travers tout le cœur. Il s'étend depuis l'embouchure de la veine cave supérieure jusque dans les cavités ventriculaires et sur les piliers qu'il tapisse d'un feutrage sous-endocardique appelé « réseau de Purkinje ». Selon sa disposition, en traînée, en nodule ou en lacis, il prend chez le mammifère successivement le nom de : nœud de Keith-Flack, nœud de Ashoff-Tawara, faisceau de His, branches du faisceau de His et réseau de Purkinje.

Deux tissus musculaires aussi bien distincts par leurs caractères anatomiques et leurs propriétés fonctionnelles ne devaient pas avoir *a priori* la même chronaxie, pas plus qu'un muscle strié n'a celle d'un muscle lisse.

Ce point fondamental méritait d'être vérifié, étant donnée la synergie parfaite de ces deux tissus dans la révolution cardiaque normale. C'est ce qu'ont fait M^{me} Lapicque et M^{lle} Veil. Voulant se rendre compte si sur le pourtour du sillon auriculo-ventriculaire de la grenouille et de la tortue il n'y avait pas un point dont la chronaxie était différente de tous les autres points du cœur, elles observèrent en effet qu'en un seul endroit, très limité d'ailleurs, à la face dorsale du sillon auriculo-ventriculaire du cœur, la chronaxie était un multiple de celles relevées en tous les autres points.

Cet endroit précis correspondait exactement au pont musculaire décrit par Gaskell chez la tortue, par Kent chez la grenouille comme unissant les oreillettes aux ventricules. La section de ce pont entraînait aussitôt une dissociation des contractions auriculaires et ventriculaires, montrant bien par là que le pont coupé contenait le tissu unitif auriculo-ventriculaire réglant la synergie de ces deux cavités en conduisant les stimuli du nœud sinusal au ventricule.

Poussant leurs investigations plus loin, ces auteurs montrèrent chez les mammifères (mouton, veau, lapin, chien) que la chronaxie du système autonome du cœur était la même en quelques points de ce réseau qu'on la relève. C'est ainsi qu'elles établirent par des mesures faites à la fois sur le tronc du faisceau de His et sur les fibres de Purkinje mêmes, l'isochronisme des caractéristiques d'excitabilité de tout le système autonome (1), après qu'elles eurent mis en évidence l'isochronisme de tous les éléments myocardiques du cœur.

Ces recherches remarquables ont depuis été confirmées par tous les auteurs qui se sont intéressés à l'étude de l'excitabilité du cœur. Elles servirent même à certains d'entre eux comme un moyen pour caractériser la constitution anatomo-physiologique de l'oreillette. C'est ainsi que Rylant démontra l'existence dans l'oreillette du mammifère de deux chronaxies dont la plus grande

(1) Chez le mouton et chez le chien, on peut aisément exciter les fibres de Purkinje. Elles forment entre les tendons musculaires du cœur des ponts blanchâtres se contractant sous l'action d'une excitation électrique.

correspondait exactement à celle du faisceau de His. Il confirma de cette manière l'isochronisme de l'excitabilité de tout le tissu autonome du cœur et localisa par sa caractéristique de temps, le nœud de Keith et Flack.

Le cœur est donc constitué par deux tissus musculaires ayant leur caractéristique d'excitabilité individuelle. Ce seul caractère permet de les séparer, tant l'écart entre les deux chiffres est frappant. En effet, la chronaxie du pont auriculo-ventriculaire est pour C. Veil toujours au moins double ou triple de la chronaxie ventriculaire chez la grenouille et chez la tortue, la rhéobase étant d'autre part fréquemment plus grande pour le tissu autonome.

M^{me} Lapicque et H. Fredericq ont retrouvé chez le chien ce même rapport $1/3$ entre les chronaxies myocardiques et hisiennes.

Rylant, opérant sur le cœur des mammifères, trouve généralement un rapport $1/2$ entre les chronaxies myocardiques et hisiennes ; toutefois il dit avoir rencontré à diverses reprises avec une conduction auriculo-ventriculaire normale des rapports de $1/3$, $1/4$ et $1/5$.

En résumé, les deux chronaxies du cœur, celle du myocarde et celle du tissu autonome, peuvent toujours se distinguer avec certitude puisqu'elles diffèrent entre elles au moins du simple au double, quelle que soit l'espèce animale à laquelle on s'adresse.

*
* *

Au cours d'expériences sur le cœur *in situ* de la grenouille, mis à nu par incision du thorax sur sa partie médiane, nous avons remarqué incidemment le fait suivant : Nous plaçons une électrode, l'anode, représentée par une petite plaque d'argent, dans la bouche de l'animal, et piquons dans la pointe du cœur, la cathode formée par un mince fil d'argent recourbé en crochet. Le cœur conservait donc sa position à peu près médiane dans le thorax et les deux électrodes se trouvaient sur le prolongement du grand axe médian longitudinal du corps de l'animal.

La détermination de la chronaxie, en prenant comme réaction l'extrasystole ventriculaire suivie d'un repos compensateur, donnait régulièrement les chiffres de chronaxie ventriculaire observés habituellement sur la grenouille.

En déplaçant *latéralement* le cœur de façon à amener sa pointe

au niveau de l'articulation scapulo-humérale gauche ou droite, sans tordre le cœur sur son axe, la chronaxie déterminée de la même manière que précédemment nous donnait un *chiffre au moins deux fois plus grand*.

Que se passait-il dans ces conditions ?

Les chronaxies du muscle ventriculaire étaient-elles différentes suivant la position du cœur et des électrodes ou bien excitons-nous dans cette nouvelle position un autre tissu et dans l'occurrence peut-être le tissu autonome ?

Telles étaient les questions qu'il était intéressant de résoudre et auxquelles nous allons répondre dans cette première partie de nos recherches.

Expériences mettant en évidence l'existence dans le cœur de deux chronaxies, suivant la direction du courant électrique d'excitation.

A. EXPÉRIENCES SUR LA GRENOUILLE.

Nous avons opéré indifféremment sur *rana fusca* ou *rana esculenta* dont le cerveau et la moelle avaient été préalablement détruits. L'animal couché sur le dos est fixé sur une planchette de liège. Le thorax est largement ouvert. Après incision du péricarde, le frein unissant la face dorsale du sillon auriculo-ventriculaire au péricarde rétrocardiaque est sectionné à son tour afin de libérer le cœur et permettre plus aisément son déplacement. Une mince feuille de caoutchouc glissée sous le cœur assure un isolement suffisant. Nous veillons en outre toujours à prévenir la diffusion du courant électrique en aspirant à l'aide de petites mèches de coton, les traces de liquide (sang ou liquide physiologique), qui s'accumuleraient autour et en dessous du cœur. Entre les déterminations successives de la chronaxie, nous recouvrons la préparation de coton imbibé de solution physiologique. Les déterminations de la chronaxie ont été faites en utilisant la décharge de condensateurs, la résistance totale du circuit étant d'environ 10.000 ohms.

a) *Variations de la chronaxie suivant la position du cœur dans le thorax.*

Dans nos premières expériences, nous placions profondément dans la bouche de l'animal, comme nous l'avons déjà fait remar-

quer, une plaquette d'argent servant d'anode, tandis que la cathode, un mince fil d'argent chloruré, était piquée dans la pointe de la masse ventriculaire. Nous mesurions une première fois la chronaxie dans cette position, le cœur gardant sa situation normale dans le thorax. Nous déplaçons ensuite latéralement et progressivement le cœur sans le tordre sur son axe, jusqu'à ce que sa pointe fût à peu près en contact avec l'articulation scapulo-humérale. Le cœur occupait donc à ce moment une position à peu près perpendiculaire à sa position normale.

Nous déterminions la chronaxie pour cette nouvelle position et pour toutes les positions obliques intermédiaires. Voici ce que nous observions :

Expérience du 25-6-30 : Nous représentons ci-dessous l'axe médian du corps et le grand axe longitudinal du cœur par deux droites. Seule cette dernière dans ces schémas est déplacée autour de la première fixe, et indique les positions données successivement au grand axe du cœur pour obtenir les deux chronaxies.

	Rhéobase.	Chron. en microf.
	2,2	0,2
	2,6	0,2
	2,1	0,2
	1,5	0,9
	2,5	0,2

Expérience du 27-6-31 :

	1,3	0,2
---	-----	-----

	Rhéobase.	Chron. en microf.
	4,6	0,2
	3,2	0,25
	2,3	0,2
	4,3	0,25
	2,4	0,9
	2,4	0,3
	2,4	0,25

Expérience du 25-7-30 :

	1,8	0,3
	3	0,9
	1,4	0,9

Ces premières expériences mettaient en évidence les points suivants :

1° Pour une position oblique donnée de l'axe longitudinal du cœur par rapport à l'axe médian du corps, la chronaxie est consi-

dérablement augmentée. Elle atteint au moins deux fois la valeur des chronaxies mesurées dans toutes les autres positions.

2° La position qui donne le plus grand chiffre de la chronaxie est approximativement celle qui est réalisée lorsque le grand axe longitudinal du cœur forme avec celui du corps un angle égal ou légèrement supérieur à 90°.

3° Nous n'avons pas trouvé de taux intermédiaires de la chronaxie pour les autres positions.

4° La position, pour obtenir la grande chronaxie du cœur, est rigoureusement définie ; il suffit d'un léger déplacement du cœur pour que l'on retrouve la petite chronaxie.

b) *Variations de la chronaxie suivant la position des électrodes.*

De peur d'avoir introduit dans nos expériences une cause d'erreur due à une torsion éventuelle du cœur sur son pédicule au cours de ces déplacements successifs, nous avons déplacé les électrodes en laissant le cœur dans sa position normale.

Expérience du 1-7-30 : cœur de grenouille en place, mis à nu. Anode large et cathode punctiforme déplacées à la surface du cœur, un fragment du plastron sternal étant interposé entre elles et lui, l'excitation du cœur se fait au travers de ce lambeau musculo-cartilagineux.

	Rhéobase.	Chron. en microf.
	6,7	0,2-0,3
	8,5	0,65-0,7
	9,3	0,2

Expérience du 31-10-30 : cœur de grenouille en place, mis à nu. Anode et cathode punctiformes déplacées à la surface du cœur et mises *immédiatement* en contact avec lui, sans interposition d'autres tissus.

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
	2,3	0,4-0,45	2,1
	1	0,8	1
	2	0,4	1,9
	1,4	0,4	1,3
	1	0,7	1

Expérience du 1-12-30 : cœur de grenouille en place, mis à nu ; tantôt l'anode et la cathode punctiformes sont piquées de part et d'autre du sillon auriculo-ventriculaire, tantôt l'anode restant en place, la cathode est piquée dans la pointe du cœur.

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
	3,5	0,6	3,5
	1,2	0,2	1,2
	3,4	0,6	3,4
	1,2	0,2	1,2

Expérience du 5-12-30 :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
	3,3	0,6	3,3
	1,7	0,2	1,7

Nous avons repris ces mêmes expériences sur le *cœur excisé* de la grenouille placé dans un bain de liquide physiologique que nous enlevions toutefois avant la détermination de nos mesures afin d'éviter la diffusion du courant. Nous avons employé une solution physiologique aux ions balancés dont le Δ était de 0.48 et le pH mesuré par la méthode colorimétrique de 6,8. Pour l'isolement du cœur et la mise en place des électrodes, nous procédions comme suit :

Après mise à nu du cœur et section du frein cardiopéricardique postérieur, nous fixions une fine électrode d'argent dans la pointe du cœur, assez superficiellement afin de la traumatiser le moins possible. Cette électrode nous servant de guide nous soulevions le cœur et tendions légèrement les veines et artères basilaires, que nous sectionnions alors d'un coup de ciseaux loin du sinus et des oreillettes.

Le cœur suspendu à l'électrode apexienne était transporté aussitôt dans un récipient à fond plat rempli de liquide physiologique.

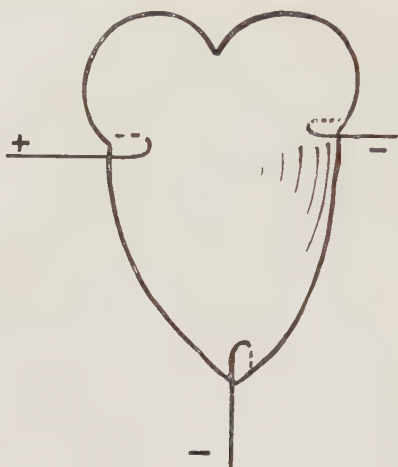
L'électrode apexienne fixée à l'aide de cire molle sur le bord de la coupelle, il restait à placer les deux autres électrodes. Nous saisissons pour cela entre les mors d'une fine pince, le tronc commun des deux aortes sur le bord droit du cœur. A ce niveau, en effet, ce tronc naît du cœur et sa base délimite le sillon auriculo-ventriculaire. Nous enfoncions une fine électrode d'argent recourbée en crochet, au pied de ce tronc aortique, en prenant grand soin qu'elle ne débordât pas sur la masse ventriculaire et restât aussi exactement que possible dans le sillon auriculo-ventriculaire.

Une deuxième électrode du même type était plantée dans le sillon auriculo-ventriculaire sur le bord gauche du cœur. Nous plaçons, pour cela, verticalement cette électrode en crochet, la pointe effi-

lée dirigée en haut, sous l'oreillette, et puis, doucement, en nous aidant d'une pince comme guide, nous la glissons jusqu'au contact du rebord ventriculaire dans le sillon auriculo-ventriculaire.

Nous l'enfonçons alors dans le sillon en exerçant avec les mors de la pince une pression de haut en bas sur le tissu auriculaire, qui s'embrochait sur la pointe du crochet.

Cette dernière manœuvre est indispensable parce qu'elle tiraille au minimum le cœur et évite de le traumatiser ou d'arracher les électrodes déjà mises en place.



Les deux électrodes se font alors face aux deux extrémités du sillon auriculo-ventriculaire, l'une sur le bord gauche, l'autre sur le bord droit du cœur. Il faut, et c'est là un point très important, qu'elles occupent aussi exactement que possible ce sillon. Cependant elles débordent nécessairement un peu sur la région auriculaire, chose matériellement inévitable, puisque le sillon n'est qu'une dépression due à la réunion des oreillettes et du ventricule, c'est-à-dire une configuration sans substratum anatomique. (Voir figure ci-dessus, avec électrodes en place.)

Il est d'ailleurs permis, comme nous l'a montré l'expérience, d'empiéter très légèrement sur les oreillettes, mais il faut au contraire veiller scrupuleusement à *ne pas atteindre*, en enfonçant les électrodes, *le ventricule*, au risque de ne pas retrouver la grande chronaxie transversale du cœur que l'on recherche.

Nous utilisons comme anode une des deux électrodes du silon (généralement l'électrode droite), l'autre ainsi que celle de la pointe servant de cathode.

Grâce à un dispositif de clefs, nous excitions à volonté le cœur suivant son axe longitudinal ou transversal.

Pour toutes les expériences que nous avons faites sur le cœur de grenouille, soit qu'il s'agisse d'étudier l'action d'un poison tel que l'atropine, le curare ou l'éphédrine, soit qu'il s'agisse d'apprécier les variations de chronaxie parallèles aux modifications du rythme cardiaque, nous avons eu recours à cette manière de mettre nos trois électrodes en place.

*
* *

Il importe de prendre toujours la même réaction extrasystolique comme critère de la réponse du cœur à l'excitation, et cela quelle que soit la position des électrodes. C'est pourquoi nous avons toujours tenu compte seulement de *l'extrasystole ventriculaire avec repos compensateur* tant pour fixer la rhéobase que pour apprécier la valeur : temps. De graves causes d'erreur s'introduiraient sans aucun doute dans ces recherches si l'on tenait compte de l'extrasystole auriculaire pour étudier la chronaxie transversale et de l'extrasystole ventriculaire pour apprécier la chronaxie longitudinale.

*
* *

Voici quelques expériences prises parmi plus de deux cents autres, au cours desquelles nous avons été amenés à mesurer la chronaxie longitudinale et transversale du cœur de grenouille :

Expérience du 4-13-30 :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. long.	2,1	0,3	2,1
— trans.	3,8	0,6	3,8

Expérience du 20-12-30 :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. long.	1,4	0,2	1,2
— trans.	2,8	0,75	2,8

Expérience du 21-1-31 :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. long.	2,4	0,3	2,4
— trans.	2,4	0,9	2,4

Expérience du 9-11-31 :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. long.	1,8	0,2	1,8
— trans.	1,6	0,8	1,6

Les mesures faites sur le cœur *excisé* confirment par conséquent pleinement ce que nous avons observé déjà sur le cœur *in situ* de la grenouille, en changeant son orientation vis-à-vis des électrodes excitatrices, ou bien en déplaçant ces dernières pour les disposer suivant l'axe longitudinal du cœur ou suivant son axe transversal. On peut déposer les électrodes sur le cœur ou les piquer dans son parenchyme, peu importe, on retrouve, si l'expérience est bien faite, deux chronaxies : la plus petite longitudinale, la plus grande transversale.

Toutefois il importe de s'adresser à des cœurs qui au cours des manipulations n'ont pas été traumatisés. Sur des cœurs contracturés partiellement, dilacérés, traumatisés par les manœuvres d'isolement ou de mise en place des électrodes, on peut ne pas retrouver les deux chronaxies du cœur. Dans ce cas, c'est toujours la chronaxie longitudinale qui est anormalement augmentée au point d'être égale ou au moins voisine de la chronaxie transversale (1).

Expériences du 1-5-31, cœur traumatisé :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. long.	3,2	0,9	3,2
— trans.	3,2	1,1	3,2

Expériences du 26-3-31, cœur traumatisé, alternance, temps de conduction fortement allongé :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. long.	5,5	1,2	5,5
— trans.	3,7	1,4	3,7

Expériences du 20-6-31, cœur traumatisé :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. long.	1,2	0,8	1,9
— trans.	3,4	1,2	3,4

(1) Dans ces cas, la conduction auriculo-ventriculaire était normale. Lorsqu'elle était allongée, de même lorsque l'excitation sinusale était bloquée, la chronaxie transversale était toujours augmentée.

Une grenouille du même lot dont le cœur n'avait pas été traumatisé et dont nous avons pris la chronaxie, nous donna les chiffres suivants :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. long.	1,1	0,3	1,1
— trans.	2,5	0,9	2,5

Il ne s'agissait donc pas dans l'expérience du 26-3-1931 d'une chronaxie longitudinale du cœur anormalement élevée pour une cause telle que le froid, ou un état pathologique de ce lot d'animaux.

Nous avons à la suite de ces observations toujours laissé battre le cœur fraîchement isolé pendant au moins 10 minutes et de préférence 20 à 30 minutes dans du liquide physiologique après mise en place des électrodes.

Au bout de ce laps de temps, en général, la préparation semble rétablie des légers traumatismes qu'elle a subis et adaptée à ces nouvelles conditions. Avec une préparation bien faite et traumatisée aussi peu que possible, il est exceptionnel que nous ne retrouvions pas d'emblée dès la première mesure les deux chronaxies du cœur.

Voici d'ailleurs un exemple mettant en lumière la nécessité d'un repos après l'isolement du cœur et la mise en place des électrodes, étant donné l'influence de ces manipulations et les légers traumatismes sur le chiffre de la chronaxie longitudinale du cœur.

Expérience du 11-11-31 : cœur légèrement traumatisé par la mise en place de l'électrode apexienne.

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. long.	0,8	0,7	0,8
— trans.	2,3	1	2,3

Après dix minutes de bain dans une solution physiologique :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. long.	0,5	0,4	0,5
— trans.	2,3	1-1,1	2,2

Cette expérience montre combien les traumatismes peuvent modifier la chronaxie du cœur et compromettre la mise en évidence de deux chronaxies qui ne diffèrent entre elles que numériquement. Elles montrent en outre la nécessité de recourir à

des techniques peu traumatisantes, lorsqu'on veut connaître avec précision les rapports des deux chronaxies du cœur et de leurs variations avec tel ou tel état pathologique spontané ou provoqué.

* * *

L'existence de deux chronaxies différentes suivant la position des électrodes semblant dès lors un fait bien établi sur le cœur de la grenouille, nous l'avons recherché également dans d'autres espèces animales, et en particulier chez la tortue et chez le chien.

B. EXPÉRIENCES SUR LA TORTUE.

Nous avons opéré de la même manière chez la tortue que chez la grenouille. Après trépanation du plastron ventral de cet animal, nous excisons son cœur, dans la pointe duquel nous plantions une fine cathode d'argent. Nous enfoncions une électrode (deuxième cathode et l'anode) de part et d'autre du pédicule qui chez la tortue réunit les oreillettes aux ventricules. Comme pour la grenouille il faut veiller à ne pas empiéter sur le ventricule au cours de la mise en place des deux électrodes du sillon.

Expérience du 20-7-31 :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. long.	2,3	1,8	2,3
— trans.	2,5	3,4	2,5

Expérience du 21-7-313 :

Excit. long.	1,3	2	1,3
— trans.	2,6	4,4	2,6

C. EXPÉRIENCES SUR LE CHIEN.

Forts de ces observations faites sur la grenouille et sur la tortue, nous avons recherché sur le chien l'existence des deux chronaxies cardiaques, relevées chez ces deux espèces animales.

Nos premières mesures ont été faites à thorax ouvert afin de mieux contrôler *de visu* non seulement l'extrasystole provoquée,

mais aussi afin de nous rendre compte plus exactement de l'endroit d'application des électrodes.

Pour toutes les expériences faites à *thorax ouvert*, nous avons employé un bloc d'accumulateurs de 20 volts comme source d'énergie. Dans un deuxième groupe d'expériences nous avons opéré à *thorax fermé*, les électrodes étant plantées dans le cœur au travers des espaces intercostaux. Le voltage nécessaire étant alors très élevé (40 à 60 volts), nous avons utilisé dans celles-ci le courant du secteur urbain (110 volts), fractionné à l'aide de la gouttière au sulfate de zinc de Lapique.

a) *Expériences à thorax ouvert :*

Nous avons procédé de deux manières différentes chez le chien à thorax ouvert, pour retrouver les deux chronaxies du cœur. Comme pour la grenouille nous avons, dans un premier lot de chiens, déplacé l'anode, la cathode restant en place à la pointe du cœur. Dans un second lot nous avons fixé dans le cœur trois électrodes disposées exactement comme sur le cœur de la grenouille et de la tortue.

Nous avons adopté, de préférence aux autres, cette dernière manière de faire, étant donné la facilité avec laquelle elle permet de retrouver d'emblée, lorsque la technique est bien exécutée, les deux chronaxies du cœur.

1° *Les électrodes sont déplacées dans le thorax ouvert du chien.*

Le chien est morphiné et chloralosé avant l'expérience. Après introduction dans la trachée d'une canule à respiration artificielle, le thorax est rapidement ouvert sur la ligne médiane et maintenu à l'aide d'un écarteur robuste. Après incision du péricarde sur toute la face antérieure du cœur, une fine électrode d'argent chlorurée est fixée dans la pointe du cœur, elle nous servira de cathode.

Comme anode nous employions au début de nos recherches soit une plaque d'argent de 3 cm. de large sur 4 cm. de long que nous déplaçons sur le bord droit ou gauche de la brèche thoracique, soit encore une sonde rigide terminée par une lame d'argent (6 cm. de long sur 1 cm 1/2 de large), introduite par l'œsophage jusqu'au contact de la face postérieure du cœur.

Dans d'autres expériences l'anode d'argent était placée directement au contact de telle ou telle partie du cœur.

α L'ANODE EST DÉPLACÉE LE LONG DU BORD DE LA
BRÈCHE THORACIQUE.

Chien n° I. Cathode piquée à la pointe du ventricule gauche, anode mobile. Source : 20 volts.

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
— dans toutes les positions :	3,4	0,2	3,4
— dans une seule position transversale à peu près perpendiculaire à l'axe longitudinal du cœur :	3,6	0,4	3,6

Chien n° II. Dans toutes les positions : chronaxie 0,2. Nous n'avons pas retrouvé chez cet animal un chiffre plus grand de chronaxie.

Chien n° III. Cathode piquée à la pointe du cœur, anode mobile. Source : 24 volts.

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
— anode sur le bord droit de la brèche :	5,5	0,2	5,5
— anode dans l'angle supérieur de la brèche thoracique :	6,4	0,5	
— anode sur le bord droit de la brèche :	7,3	0,2	

Sur trois chiens nous retrouvons donc à deux reprises une petite et une grande chronaxie cardiaque. Mais, la position de l'anode pour laquelle nous trouvons le chiffre le plus grand étant variable d'un animal à l'autre quoique constante pour le même animal, nous avons voulu préciser comme pour la grenouille la position exacte qu'il fallait pour la mettre en évidence. Nous avons pour cela déplacé l'anode non plus à distance du cœur sur le bord de la plaie thoracique, mais *le long du cœur lui-même*.

β L'ANODE EST DÉPLACÉ LE LONG DES BORDS DU CŒUR.

La cathode étant plantée dans la pointe du cœur, nous déplaçons l'anode tout le long des bords de ce dernier, soit en la dis-

posant à la main dans le péricarde au contact de tel ou tel point des oreillettes ou des ventricules, soit en la montant sur une sonde œsophagienne rigide que nous enfoncions plus ou moins loin dans l'œsophage. Sous le contrôle des doigts introduits derrière le cœur dans le thorax nous pouvions disposer cette anode œsophagienne contre telle ou telle portion du cœur.

Cette expérience, répétée sur six chiens, nous a fourni chez cinq d'entre eux les deux chronaxies cardiaques, dont la plus grande valait au moins le double de la petite.

Chien n° IV. Source 20 volts :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
— dans toutes les positions :	3,5	0,2-0,3	3,8
— anode contre l'auricule droit :	3,3	0,7	3,3

Chien n° VI. Source 20 volts :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
— dans toutes les positions :	2	0,3	2
— anode entre l'auricule gauche et la naissance de l'aorte :	2,1	0,6	2

Chien n° IX. Secteur urbain, gouttière au sulfate de zinc :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
— anode œsophagienne au contact de l'oreille gauche :	38	0,9	38
— anode placée au hasard dans l'aisselle droite :	48	0,4	
— anode œsophagienne re-placée dans la position rétro-auriculaire gauche signalée ci-dessus :	37	0,8-0,9	37
— anode dans l'aisselle droite :	52	0,4	

Chez un de nos chiens nous n'avons obtenu qu'une seule chronaxie (0.9).

Chez un autre nous avons retrouvé les deux chronaxies : la plus

grande s'obtenait lorsque l'anode comme pour le chien VI était placée à la base de l'auricule gauche près de la naissance de l'aorte. Chez un dernier chien nous avons également retrouvé les deux chronaxies (0,2-0,4) ; pour une seule et même position seulement on obtenait la grande chronaxie, à savoir lorsque l'anode était appliquée contre la 3^e et la 4^e vertèbre dorsale.

2° Les électrodes sont fixées dans le cœur.

Comme pour la grenouille et la tortue, nous avons adopté chez le chien la méthode de la fixation de deux cathodes et d'une anode dans le cœur et les laissons à demeure pendant toute la durée de l'expérience.

Grâce à un dispositif de clefs nous utilisons tantôt l'une, tantôt l'autre cathode.

Comme nous l'avons déjà signalé plus haut, nous plaçons une cathode et une anode aux deux extrémités du sillon auriculo-ventriculaire, la deuxième cathode étant piquée dans la pointe du cœur.

Voici comment nous mettons ces trois électrodes en place : Pour la cathode apexienne il n'y a aucune difficulté, il suffit de soulever légèrement la pointe du cœur et d'y enfoncer un fin crochet d'argent. Il faut veiller au cours de cette manœuvre à ne pas léser un des rameaux coronariens apexiens. Pour les deux électrodes du sillon nous employons du fil d'argent plus rigide, et dès lors plus épais (calibre : 9/10 mm.). Une des extrémités de ces électrodes longues de 10 cm. environ, est repliée en crochet. Nous saisissons celui-ci à sa naissance entre les mors d'une pince à forci-pressure (type Kocher), et l'introduisons à l'aide de la main derrière l'endroit où nous voulons l'enfoncer. De l'autre main, nous immobilisons le cœur et guidons le crochet afin de ne pas intéresser le myocarde ventriculaire.

Pour l'électrode droite, que nous mettons d'abord en place, nous introduisons le crochet monté sur la pince de Kocher derrière le cœur, son bec effilé dirigé en dedans ; nous pinçons entre les doigts de l'autre main la base du cœur exactement au-dessus de la masse ventriculaire à la base de l'auricule droit. Nous attirons alors vers nous le crochet qui s'enfonce en perlo-rant d'arrière en avant la base de l'oreillette droite ou plus exactement de l'auricule droit, et sort en avant entre la base du ventricule droit et de l'auricule.

L'électrode à ce moment est en place, nous serrons l'une sur l'autre les deux branches du crochet et nous retirons la pince de Kocher.

Cette manœuvre détermine parfois une petite hémorragie d'ailleurs très rapidement arrêtée.

Nous la répétons pour l'électrode gauche que nous enfonçons au-dessus de la base du ventricule gauche, à la base de l'auricule gauche.

Comme pour la grenouille et pour la tortue, il y a donc une anode et une cathode aux deux extrémités du sillon auriculo-ventriculaire (l'anode généralement à droite) et une deuxième cathode à la pointe du cœur. L'une ou l'autre de ces deux cathodes est mise à volonté en circuit, suivant que l'on désire exciter transversalement ou longitudinalement le cœur.

Nous avons recherché les deux chronaxies du cœur par ce procédé chez un grand nombre de chiens (125) et les avons retrouvés d'emblée chez tous lorsque la manœuvre de mise en place était bien faite.

Voici les chiffres relevés chez les six premiers animaux que nous avons étudiés en nous conformant à cette technique :

Chien n° X :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. long.	0,7	2	0,7
— trans.	0,5	4	0,5

Chien n° XI :

Excit. long.	9,4	0,4	9,4
— trans.	6,7	1-1,2	6,7

Chien n° XII :

Excit. long.	5,7	0,6	5,7
— trans.	4,5	1,2	4,5

Chien n° XIII :

Excit. long.	9,5	1,5	9,5
— trans.	7,5	5-6	7,5

Chien n° XIX :

Excit. long.	5,9	0,3	6
— trans.	7	0,9	7

Chien n° XV :

Excit. long.	9,5	0,4	9,5
— trans.	9,5	1	9,5

En résumé, les faits concernant l'existence de deux chronaxies au niveau du cœur suivant la position des deux électrodes excitatrices, se vérifie par conséquent pleinement chez le chien. Pour les trois espèces animales que nous avons étudiées nous avons observé une petite chronaxie lorsque l'excitation se faisait suivant un axe quelconque autre que l'axe transversal passant exactement par le sillon auriculo-ventriculaire. Pour cette direction seulement du champ électrique, la chronaxie valait au moins le double et fréquemment le triple de toutes les autres. Ce fait a été vérifié un nombre très grand de fois sur la grenouille, la tortue et le chien.

b) *Expériences faites chez le chien à thorax fermé.*

Il était éminemment intéressant de se rendre compte, étant donnée la portée pratique de la méthode, s'il était possible de retrouver à thorax fermé les deux chronaxies cardiaques par la seule disposition des électrodes d'excitation.

A priori la chose n'était pas impossible, puisque nous étions parvenus, chez la grenouille, à les retrouver en excitant le cœur au travers d'un lambeau musculo-cartilagineux sternal. Pour une position bien déterminée des électrodes (expérience du 1^{er} juillet 1930, p. 17), nous obtenions une grande chronaxie, pour toutes les autres positions le chiffre de la chronaxie était moitié moindre.

Nous avons fait ensuite ces expériences sur trois chiens.

Nous employions comme électrode trois fils rigides d'argent, longs de 20 cm. Le chien morphinisé était couché sur le dos ; nous enfoncions à travers un espace intercostal approprié, ces électrodes soit directement dans le cœur, soit jusqu'à son contact. Comme source électrique nous nous sommes servis du courant du secteur urbain fractionné à l'aide d'une gouttière au sulfate de zinc.

Nous avons pris comme repère pour exciter le cœur pendant la diastole et pour saisir la réponse extrasystolique, le battement de l'électrode plantée dans la pointe du cœur.

Il est facile de déterminer la chronaxie longitudinale du cœur chez un chien dont le thorax est fermé. Il suffit pour cela de planter une électrode dans la région de la pointe et une autre en un point quelconque du cœur. Mais pour déterminer la chro-

naxie transversale la chose est moins aisée. Nous y sommes parvenus par tâtonnement. Nous enfoncions une longue électrode à la base des deux aisselles, environ dans le troisième espace intercostal. Nous la dirigions ensuite vers la base du cœur jusqu'au moment où nous percevions la résistance offerte par cette masse ainsi que ses battements. Nous prenions grand soin de dévier le moins possible vers la masse ventriculaire dont les battements étaient perçus avec plus de violence. Les électrodes mises en place se dirigent de dehors en dedans, d'avant en arrière, vers l'union du tiers supérieur et du tiers moyen du thorax.

Nous avons préféré enfoncer ces électrodes dans la région de la base du cœur afin de mieux assurer leur fixité.

Voici les chiffres obtenus chez nos trois chiens :

Chien n° XVI :

	Rhéobase.	Chron. en microf.
Chronaxie relevée à la pointe		0,2
— — — base		0,4-0,45

Ces mesures ont été répétées à deux reprises chez cet animal.

Chien n° XVII :

	Rhéobase.	Chron. en microf.
à la base :	15 volts	0,45
— pointe	13 —	0,20
— base	14 —	0,40

En remplaçant chez ce dernier chien, la longue anode filiforme piquée par l'aisselle dans la région de la base du cœur, par une large anode d'argent enfouie sous la peau (pour éviter la résistance offerte par la peau au passage du courant), à l'endroit même où elle était enfoncée, nous avons obtenu les mêmes chiffres.

	Rhéobase.	Chron. en microf.
Avec une cathode piquée dans la pointe du cœur :	45,5	0,25
Avec une cathode enfouie sous l'aisselle :	35,5	0,50

Chien n° XVIII : chez ce dernier nous avons également obtenu pour les mêmes positions des électrodes que chez les chiens XVI et XVII :

Une chronaxie longitudinale de	0,15 microf.
— — transversale de	0,35 —

Nous avons laissé survivre à ces expériences le chien n° XVI afin de nous rendre compte :

1° de la tolérance par le cœur de ces piqûres et excitations électriques ;

2° de la stabilité du chiffre de ces chronaxies.

Après 13 jours, nous avons relevé avec la même technique des trois électrodes, dont deux plantées par le III^e espace intercostal dans la région de la base et une troisième piquée dans la pointe du cœur :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
2 électrodes axillaires :	38	0,4	40
1 électrode apexienne :	22	0,2	22
2 électrodes axillaires :	38	0,45	38

Les chiffres étaient donc les mêmes que dans la première expérience et notre animal supportait parfaitement ces deux interventions. Il survécut encore 15 jours à cette dernière expérience. A ce moment l'animal se cachectisait, toussait et ne mangeait plus ; nous l'avons tué alors et fait son examen nécropsique. Voici ce que nous avons relevé :

Le cœur était de volume et d'aspect normal. on retrouva à sa pointe quelques cicatrices blanchâtres, superficielles, en tête d'épingle, correspondant aux piqûres de l'électrode apexienne enfoncée à ce niveau.

La partie juxtahilaire du poumon gauche était rouge et dense, des foyers du même type existaient dans la région juxtahilaire du poumon droit. Il s'agissait d'une pneumonie infectieuse due vraisemblablement aux électrodes septiques enfoncées au travers des poumons jusqu'au contact du cœur et que nous n'avions pas pris le soin de stériliser préalablement. Notre chien était donc mort non pas de son cœur mais d'une infection pulmonaire aiguë dont nous étions responsables et qui en règle générale est mortelle chez lui.

*
* *

L'ensemble de ces observations faites sur la grenouille et confirmées sur la tortue et le chien mettent par conséquent en évidence les points suivants :

1° Le cœur possède deux chronaxies bien différentes suivant la position des électrodes.

2° Lorsque celles-ci occupent par rapport au grand axe longitudinal du cœur une position déterminée, le chiffre de la chronaxie obtenu est nettement plus grand que celui relevé dans toutes les autres positions.

3° Cette position pour laquelle on obtient la grande chronaxie du cœur est rigoureusement fixe et se réalise lorsqu'on place deux électrodes (anode-cathode) aux deux extrémités du sillon auriculo-ventriculaire, à condition de ne pas trop déborder sur les oreillettes et de *ne pas toucher du tout les ventricules*.

4° Cette grande chronaxie transversale vaut au moins le double de la petite ; dans un certain nombre d'expériences elle atteint le triple et même le quadruple de cette dernière sans que le cœur montre des troubles objectifs de sa contractilité ou de sa conductibilité.

5° La rhéobase correspondante à la grande chronaxie était :

56 fois sur 125, plus grande que celle de la petite chronaxie (44 %) ; 30 fois sur 125 elle était égale à elle (24 %), 39 fois elle était plus petite (31 %).

6° On peut retrouver dans toute la série des vertébrés, ainsi que nous l'avons observé, ces deux chronaxies, en tenant compte de la disposition des électrodes.

7° On peut mesurer ces deux chronaxies du cœur à *thorax fermé* en se conformant pour y parvenir aux données concernant le rapport de la position des électrodes avec l'axe du cœur.

CHAPITRE II

Etude et discussion de la nature de la chronaxie transversale et longitudinale du cœur.

Devant la différence aussi tranchée d'une part des deux chiffres de chronaxie du cœur, et la constance d'autre part, de ce fait chez le même animal ainsi que chez plusieurs espèces différentes, nous nous sommes posé les deux questions suivantes.

Ou bien : excitons-nous dans le cœur deux formations anatomophysiologiques différentes, suivant que l'on excite celui-ci suivant son axe longitudinal ou transversal ?

Ou bien : le seul muscle cardiaque a-t-il deux chronaxies différentes, l'une pour une excitation longitudinale, l'autre pour une excitation transversale ?

A. Le muscle cardiaque a-t-il une chronaxie transversale et une autre longitudinale, étant entre elles dans le rapport 1 2, 1/3 ou 1/4 ?

Répondant aux expériences de Rushton, L. et M. Lapicque ont montré récemment que l'orientation des électrodes d'excitation par rapport aux axes du muscle exploré ne modifiait pas la chronaxie de ce dernier, à cette condition que ses fibres musculaires composantes ne soient pas toutes orientées dans le même sens.

C'est ainsi que le muscle couturier de la grenouille constitué de faisceaux de fibres toutes pratiquement parallèles entre elles, orientées suivant le sens de sa longueur, possède deux chronaxies ; encore faut-il pour cela procéder d'une façon bien déterminée.

Keith Lucas a décrit dans ce muscle trois caractéristiques d'excitabilité α , β et γ correspondant, à son avis : la première et la plus grande au muscle, la troisième, la plus petite, au nerf, la seconde, intermédiaire entre les deux autres, à la substance unissant les terminaisons nerveuses avec les fibres musculaires.

Il n'observa en effet la grande chronaxie α que dans l'extrémité pelvienne du couturier reconnue classiquement comme privée d'éléments nerveux, les chronaxies β et γ s'observant dans sa partie moyenne, de structure anatomique complexe.

Pour mettre en évidence ces trois courbes d'excitabilité, d'ailleurs mal définies, K. Lucas employait une cathode *diffuse*, à savoir : le bain même dans lequel le muscle couturier était plongé. D'autres auteurs, et dernièrement Rushton, qui ont procédé de la même manière, ont retrouvé les deux chronaxies α et γ du muscle couturier du crapaud, et ont conclu de ces expériences, avec Lucas, à l'hétérochronisme du nerf et du muscle.

M. et L. Lapique ont repris l'étude de ces excitabilités différentes du muscle strié mises en évidence par les physiologistes anglais sur le couturier et que l'école de Lapique n'avait jamais observées sur un autre muscle, tel le gastrocnémien de la grenouille, plus couramment employé dans leurs recherches. Se plaçant donc dans les mêmes conditions que Lucas et ses élèves, c'est-à-dire en s'adressant au muscle couturier, et en se servant du bain comme cathode diffuse, M. et L. Lapique ont retrouvé la chronaxie α et γ de Lucas, mais seulement sur ce seul muscle couturier à fibres toutes parallèles entre elles. Sur les muscles à fibres intertriquées, seule la chronaxie γ put être relevée.

Toutefois, chose curieuse, sur le couturier, ils ne trouvaient qu'une seule caractéristique d'excitabilité, la chronaxie γ , lorsque l'électrode différenciée n'était plus l'anode mais la cathode enfoncée directement en un point quelconque du muscle.

Ils ont de même pu mettre les deux chronaxies α et γ en évidence dans l'extrémité pelvienne du couturier du crapaud, à condition d'employer une cathode tantôt diffuse, tantôt stigmatique.

Enfin, contrairement aux observations de Lucas et Rushton, le curare (à dose convenable) laisse subsister les deux courbes α et γ des rapports temps-intensité, mais seule la chronaxie γ est augmentée, l' α ne changeant pas ou variant en sens inverse de γ ; il en était de même dans les expériences faites avec la spartéine.

Il saute dès lors aux yeux que des deux caractéristiques α et γ seule la courbe γ correspond à la chronaxie musculaire, tandis que la caractéristique α est une pseudo-chronaxie ne correspondant pas à un élément physiologique bien défini, mais étant le

résultat des conditions particulières du processus d'excitation électrique.

A l'inverse de la chronaxie γ la pseudo-chronaxie α varie avec les conditions expérimentales. Elle varie : 1° avec la longueur du segment musculaire du couturier, enfermé dans le circuit ;

2° Avec l'épaisseur de la couche liquide interposée entre le muscle et l'électrode (elle décroît avec l'amincissement de cette couche et tend vers le chiffre de la chronaxie γ) ;

3° Avec la qualité conductrice de la solution qui sert de bain (la chronaxie α disparaît si la conductibilité diminue ; seule la chronaxie γ subsiste) ;

4° Avec la teneur en calcium de la solution.

Elle varie par conséquent bien plus avec les conditions du milieu qu'avec les propriétés du muscle lui-même, c'est donc un phénomène parasite dû au mode d'excitation.

*
* *

Les deux chronaxies que nous mesurons dans le cœur peuvent-elles être rapprochées de ces faits observés par Keith Lucas et Rushton et dont M. et L. Lapicque viennent de mettre la valeur réelle au point ?

Nous ne le pensons pas. Tout d'abord pour une raison anatomique : le muscle cardiaque est composé de fibres intertriquées, disposées suivant plusieurs plans ; les unes sont longitudinales, les autres circulaires, d'autres enfin ont une disposition hélicoïdale.

Il n'y a donc pas de comparaison possible entre la disposition des fibres toutes parallèles du muscle couturier dans lequel seul peuvent s'observer une chronaxie vraie et une autre fausse, et celle du muscle cardiaque.

Ensuite, nos électrodes ne sont pas des électrodes diffuses puisqu'elles sont piquées directement dans le cœur et que tout le liquide environnant est toujours aspiré au préalable.

La chronaxie transversale du cœur ne peut par conséquent pas être l'expression d'une excitation du myocarde strié suivant un mode différent de celui d'une excitation longitudinale. Il ne peut s'agir d'une excitation défectueuse du muscle cardiaque donnant une *pseudo-chronaxie* puisque dans l'un et l'autre cas les deux électrodes sont piquées dans le cœur. Il était d'ailleurs facile de s'en rendre compte :

1^o En recherchant s'il existait entre ces deux chronaxies extrêmes, des chronaxies intermédiaires, comme M. et L. Lapique les ont observées sur le muscle couturier, suivant la disposition des électrodes ;

2^o En excitant transversalement d'autres points du cœur tels que les ventricules et les oreillettes ;

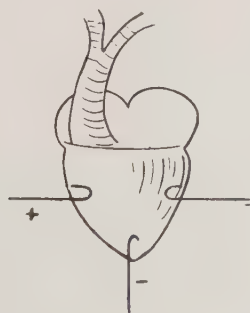
3^o Enfin, étant donné que le curare ne modifie que la petite chronaxie γ du couturier, et laisse la grande chronaxie α inchangée (dans certains cas il l'abaisse même), il importait de vérifier s'il en était ainsi pour nos deux chronaxies cardiaques.

Nous établirons ce dernier point plus loin en traitant des poisons et de leur action sur les deux chronaxies du cœur ; nous n'envisagerons d'abord ici que les deux premiers.

1^o La masse ventriculaire du cœur possède-t-elle plusieurs chronaxies ?

Pour nous en assurer, nous avons piqué nos deux électrodes transversales non plus dans le sillon, mais en pleine masse ventriculaire, l'une sur son bord gauche, l'autre sur son bord droit, tout en laissant à la pointe la 3^e électrode. (Voir schéma ci-dessous.) Voici les chiffres obtenus dans une de ces expériences :

Cœur de grenouille excisé : Source 20 volts.



	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. trans. ventr.	0,7	0,4	0,7
— long. ventr.	0,8	0,4	0,8
— trans. ventr.	0,7	0,4	0,7

C'est d'ailleurs ce même chiffre de la petite chronaxie longitudinale que l'on retrouve lorsque la mise en place des deux électrodes du sillon a été défectueuse, en ce sens qu'elles débordent sur la masse ventriculaire.

En voici quelques exemples :

Expérience du 16-6-31. Cœur excisé de grenouille :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. long.	1,4	0,3-0,4	1,5
— trans.	1,3	0,3-0,4	1,3
Electrodes mal placées repiquées plus exactement dans le sillon :			
Excit. long.	1,3	0,4	
— trans.	1,3	1	1,3

Expérience du 19-6-31. Cœur excisé de grenouille :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. long.	1,1	0,45	1,1
— trans.	1,6	0,5	1,6
Nous déplaçons alors l'électrode piquée dans le bord droit du sillon, parce qu'elle est mal piquée et passe dans le rebord supérieur du tissu ventriculaire.			
Excit. long.	1,1	0,45	1,1
— trans.	1,6	0,8	1,6

Expérience du 20-7-31. Cœur excisé de tortue :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. long.	2,8	2,2	3,4
— trans.	3,2	2,2	
Nous déplaçons alors nos électrodes du sillon parce qu'elles débordent sur la masse ventriculaire :			
Excit. long.	2,2	1,8	2,2
— trans.	2,5	3,4	2,5

L'excitation *transversale* de la masse *ventriculaire* donne par conséquent le même chiffre de chronaxie que son excitation *longitudinale*.

Ces expériences ne font que confirmer ce que nous avons déjà constaté dès le début de ces recherches, à savoir la constance du chiffre de la chronaxie pour toutes les positions des électrodes, excepté une seule pour laquelle la chronaxie vaut au moins le double de toutes les autres.

Nous avons recherché également s'il existait des *chiffres intermédiaires* entre les deux chiffres extrêmes obtenus l'un par exci-

tation transversale au niveau du sillon, l'autre par excitation longitudinale.

Nous avons donc placé de toutes les manières possibles nos électrodes à la surface du cœur chez la grenouille ; voici les chiffres que nous avons obtenus :

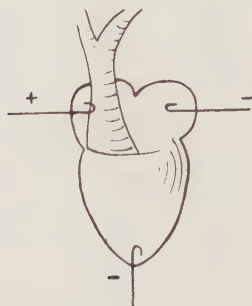
	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
	1	0,45	1
	1,9	0,4	
	2 3	0,45	2,1
	4,1	0,8	4
	1,4	0,4	1,3
	1	0,8	1
	2,3	0,45	2,1

Cette expérience montre que les chiffres de la chronaxie du ventricule sont pratiquement constants quelle que soit la position des deux électrodes disposées à sa surface. Nous n'avons jamais relevé de chronaxies intermédiaires entre la grande et la petite chronaxie du cœur.

2° Les oreillettes du cœur ont-elles plusieurs chronaxies ?

Nous avons mesuré également la chronaxie des oreillettes en disposant les électrodes excitatrices de chaque côté de celles-ci, c'est-à-dire suivant un axe les coupant transversalement par leur

milieu. Dans ces conditions, c'est-à-dire franchement au dessus du sillon, la chronaxie transversale auriculaire ne diffère pas de la chronaxie ventriculaire longitudinale ou transversale.



Expérience 13-11-31 : cœur de grenouille *in situ*, isolé sur une lamelle de caoutchouc :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
	0,9	0,5	0,9
	1,4	0,5-0,6	1,4

Par conséquent les deux chronaxies du cœur : la grande et la petite, que nous relevons, la première uniquement par excitation transversale au niveau du sillon auriculo-ventriculaire, la seconde, en n'importe quel autre point de la surface des ventricules ou des oreillettes, semblent ne pas être *deux chronaxies d'un même tissu* dont la caractéristique d'excitabilité varierait avec la direction du champ électrique d'excitation.

Il ne peut s'agir, semble-t-il, que de l'excitation, au niveau du sillon par le courant de forces dirigé parallèlement à lui, d'un autre tissu placé sur son trajet et dont l'excitabilité est différente de celle du myocarde.

Le premier tissu auquel spontanément en songe, parce que l'on en connaît la différenciation anatomique et fonctionnelle par rap-

port au myocarde, est le *tissu autonome du cœur*, en l'occurrence au niveau du sillon, le *faisceau de Gaskell et Kenl* ou le tronc commun du *faisceau de His* avec le *nœud d'Ashoff-Tawara*. En faisant le pont entre les oreillettes et les ventricules, ce faisceau enjambe le sillon auriculo-ventriculaire; rien de surprenant dès lors qu'un champ électrique transversal l'atteigne mieux en ce point qu'en d'autres.

Cette hypothèse exigeait une vérification scrupuleuse, étant donné l'intérêt nouveau qu'une confirmation donnerait à cette méthode d'exploration à peine traumatisante des chronaxies cardiaques.

Il nous suffira pour cela d'établir la nature de la grande chronaxie du cœur, la plus petite correspondant évidemment à celle du muscle cardiaque banal. Nous confirmerons d'ailleurs, chemin faisant, ce dernier point.

*
* *

B. — La grande chronaxie transversale correspond-elle à celle du tissu autonome du cœur, notamment à celle du faisceau de Gaskell-His ?

L'analogie frappante existant entre les rapports des chiffres publiés par M. Lapicque, C. Veil, H. Fredericq, P. Rylant et d'autres, comme étant ceux existant normalement entre le muscle cardiaque et le faisceau de Gaskell-His, et les rapports de ceux que nous obtenions nous-mêmes en excitant transversalement le cœur au niveau du sillon et suivant une autre direction, n'était pas faite pour écarter d'emblée cette hypothèse.

Nous avons en effet trouvé par notre méthode, une chronaxie transversale toujours double au niveau du sillon, souvent triple et parfois quadruple de celle relevée au niveau de la pointe. Ces rapports étaient bien ceux trouvés par les auteurs en excitant directement sur une électrode le faisceau de Gaskell-His. Pour authentifier le bien-fondé de cette analogie, nous avons fait deux groupes d'expériences :

Dans un *premier temps* nous avons, une fois nos deux mesures faites par notre méthode et vérifiées à plusieurs reprises, mesuré directement la chronaxie du faisceau de Gaskell chez le

même animal en le chargeant sur une électrode d'argent (1).

Dans un *deuxième temps* nous avons étudié les variations de nos deux chronaxies cardiaques sous l'action de certains poisons dont l'action sur le muscle et le faisceau de Gaskell était connue grâce aux travaux antérieurs faits en chargeant directement le faisceau sur une électrode.

Si les données de ces deux méthodes (excitation par électrode transversale et excitation directe du faisceau sur une électrode ; action des poisons) étaient superposables, il devient pratiquement certain que la grande chronaxie que nous mesurons était bien celle du tissu autonome du cœur.

*
* *

1° Confrontation des grandes chronaxies transversales avec les chiffres obtenus par excitation directe du faisceau, de Gaskell, chargé sur une électrode.

Il est relativement facile de reconnaître à la face dorsale du sillon auriculo-ventriculaire du cœur de la grenouille, le faisceau de Gaskell. Il s'y présente comme une mince bande de tissu, de couleur plus foncée que les parties avoisinantes, partant du sinus, longeant la cloison auriculaire et aboutissant au milieu de la base du ventricule. On le voit assez facilement à l'œil nu, en élevant légèrement le cœur dans le sens longitudinal. On peut alors piquer une électrode en crochet sous ce pont unitif et mesurer sa chronaxie.

Cette manœuvre peut blesser le faisceau, car fréquemment elle entraîne une dissociation auriculo-ventriculaire parfois même définitive. Cette dissociation est d'ailleurs un excellent critère pour s'assurer si l'électrode renferme bien le faisceau et non pas du muscle auriculaire banal.

Voici quelques expériences comparatives au cours desquelles nous avons fait d'abord la détermination de la grande chronaxie par excitation transversale du cœur au niveau du sillon et ensuite la vérification, par excitation directe du faisceau chargé sur une électrode, du chiffre obtenu au cours de cette première mensuration.

(1) C. Veil et A. van Bogaert : La chronaxie transversale du cœur. *Compte rendu des séances hebdomadaires de l'Académie des Sciences*, décembre 1930.

Expériences du 29-10-30 :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. trans.	4,9	0,7	4,9
— long.	3,3	0,3	3,3
Faisceau excit. directe :	5	0,7	5

Expérience du 30-10-30 :

Excit. trans.	2,8	0,5	2,8
— long.	1,2	0,25	1,2
Faisceau excit. directe	5	0,5	1

Expériences du 31-10-30 :

Excit. trans.	1,	0,7	1
— long.	3	0,35	3
Faisceau excit. directe	2,5	0,7	2,5

Expérience du 25-11-30 :

Excit. trans.	1,6	1	1,6
— long.	1,4	0,5	
Faisceau excit. directe	3,3	1	3,3

Les chronaxies mesurées par excitation transversale du cœur au niveau du sillon auriculo-ventriculaire ou à titre comparatif, en chargeant directement le faisceau de Gaskell sur une cathode d'argent, nous ont donc donné des *chiffres exactement superposables*.

Dans quelques cas les chiffres ne différaient que par leur première décimale.

Expérience du 1-12-30 :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. trans.	3,2	1	
— long.	2	0,3	
Faisceau excit. directe	2,8	1,2	2,8

Expérience du 27-11-31 :

Excit. trans.	2,3	2,5	2,2
— dir. fais.	2,3	2,2	2,3

Expérience du 20-5-31 :

Excit. trans.	5,5	4,2	5,5
— long.	3,8	2,2	3,8
— dir. fais.		4,4	

Expérience du 21-4-31 :

	Rhéobase.	Chron. en microf	Rhéobase.
Excit. trans.	1,6	1,9	1,6
— faisce. dir.		1,3	

Dans un seul cas nous avons obtenu (expér. 14-12-30) une chronaxie nettement moins élevée en excitant directement le faisceau de Gaskell sur une électrode.

Il s'agissait d'un cœur intoxiqué par l'atropine :

Expérience 14-12-30. Cœur de grenouille excisé, plongé dans un bain d'atropine à 1 %.

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. trans.	1,7	1,2	1,7
— long.	1	0,3	1

10 minutes plus tard :

Excit. long.	1,1	0,3	1,1
— trans.	5	4	5
— faisce. dir.	2	1,5	2

Nous ne pouvons pas expliquer cette divergence observée une seule fois sur 12 expériences.

Une cause d'erreur s'est peut-être introduite dans la détermination faite dix minutes après le début de l'intoxication, étant donné qu'antérieurement nous n'avions relevé qu'une chronaxie transversale de 1,2 voisine de celle que nous mesurons en excitant directement le faisceau de Gaskell (1,5). Nous la signalons quoique étant, comme nous l'avons dit, la seule divergente sur 12 cas d'excitation comparative directe et indirecte du faisceau de Gaskell.

2° Etude de la nature des deux chronaxies du cœur par la méthode des poisons.

Il existait encore d'autres moyens pour vérifier la nature des deux chronaxies du cœur mesurées suivant la position des électrodes, à savoir :

a) *L'allure générale* des modifications de la petite et de la grande chronaxie sous l'action d'un poison quel qu'il soit.

b) *Le caractère particulier à chaque poison des variations de ces deux chronaxies.*

Pour ces expériences, nous nous sommes adressés spécialement à deux poisons dont l'action sur le cœur et les muscles en général était connue : le *curare* et l'*atropine*. Nous avons fait également des intoxications du cœur par la *convallamarine*, la *strychnine* et l'*ouabaine* ; nous avons enfin étudié l'action sur la chronaxie du cœur d'un poison non encore expérimenté à ce point de vue et particulièrement intéressant : l'*éphédrine gauche*.

Ces poisons en solution concentrée agissent tous indifféremment sur les chronaxies du muscle cardiaque et du tissu autonome. Mais pour une dose bien définie pour chacun d'eux, ils agissent avec une sélectivité caractéristique, les uns sur la fibre myocardique, les autres sur le tissu autonome.

Etant donné que ces poisons agissaient différemment sur la chronaxie des deux tissus constitutifs du cœur, il était intéressant de vérifier leur façon de modifier la chronaxie transversale et longitudinale du cœur. S'il s'agissait de deux chronaxies d'un même tissu, en l'occurrence, de la fibre myocardique, celle-ci ne pourrait sous l'action d'un poison qu'évoluer dans le même sens et dans la même proportion. Si, au contraire, leur évolution était divergente, il était presque certain que l'on avait affaire à deux tissus différents et inégalement sensibles à ce poison. Par conséquent l'allure générale seule des variations toxiques des chronaxies transversales et longitudinales serait déjà, si on l'observait, un argument très favorable pour croire que ces deux chiffres fussent bien des caractéristiques de temps particulières à deux tissus distincts et non pas l'expression de l'excitation longitudinale et transversale d'un même tissu. Bien plus, chaque poison ayant à des doses convenables une affinité particulière, connue, pour tel ou tel tissu, il était indispensable de se rendre compte si ces mêmes poisons modifiaient les chronaxies transversales et longitudinales du cœur suivant le sens de leur affinité pharmacodynamique et enfin de comparer si les résultats obtenus dans ces conditions par notre méthode étaient superposables à ceux signalés par les auteurs qui avaient étudié l'action de ces poisons sur le cœur en explorant directement le tissu myocardique et autonome chargé sur une électrode.

Ces dernières recherches ayant été faites dans ce laboratoire même, par M^{me} Lapicque et M^{lle} Veil pour l'*atropine* et le *curare*,

nous les avons reprises afin de nous rendre compte si les lois d'intoxication du cœur par ces poisons, établies par ces auteurs, se retrouvaient en explorant ses chronaxies avec notre méthode (1).

a) *Allure générale des modifications de la chronaxie transversale et longitudinale du cœur sous l'action des poisons.*

Voici une série d'expériences ayant pour but de mettre en évidence l'allure générale des modifications qu'un poison apporte aux chronaxies transversales et longitudinales du cœur sans qu'il soit tenu compte de l'action spécifique de celui-ci sur tel ou tel tissu cardiaque.

Nous alignons donc simplement une série d'empoisonnements du cœur par le curare, l'atropine, l'éphédrine et la strychnine. Le cœur excisé est plongé dans une solution de ces toxiques préparés à diverses concentrations. Nos déterminations sont faites à divers moments de cet empoisonnement après avoir retiré la solution du récipient dans lequel était placé le cœur. Nous avons adopté cette méthode du bain afin d'avoir une intoxication rigoureusement progressive, constante, atteignant tous les tissus du cœur, chose que l'on ne peut pas réaliser lorsque l'organe reste *in situ*. La destruction du poison peut dans ce dernier cas se faire dans divers organes et d'autre part le lavage continu du cœur par le courant sanguin peut le désintoxiquer plus ou moins rapidement et de façon inégale pour ses divers feuilletts.

1^o *Action du curare sur le cœur de la grenouille.*

Expérience du 1-6-31 :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. long.	2,8	0,5	2,5
— trans.	4,2	1,2	4,2
+ solution à 10 ‰ de curare type :			
Après 6 minutes :			
Excit. long.	2,6	0,7-0,8	2,7
— trans.	2,5	1,2	2,5
Après 41 minutes :			
Excit. long.	2,2	0,7	2,2
— trans.	1,5	1,5	1,5
Après 1 h. 15 :			
Excit. long.	1,7	1,5	1,7
— trans.	1,6	1,7	1,6

(1) Action du curare et de l'atropine sur la chronaxie transversale du cœur. A. van Bogaert et C. Veil. *C. R. Soc. Biol.*, 11 juillet 1391.

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Après 1 h. 20 :			
Excit. long.	2,6	1,5	2,6
— trans.	2,6	2,5	2,6
Après 1 h. 40 :			
Excit. long.	3,5	1,5	3,5
— trans.	2,6	3-3,5	2,6
Après 2 h. 25 :			
Excit. long.	3,8	1,7	3,9
— trans.	2,9	3,5-4	2,9
Après 2 h. 45 :			
Excit. long.	3,8	2,5	3,9
— trans.	6,8	4	6,5

Cet exemple, pris parmi d'autres, montre déjà que les deux chronaxies, tout en évoluant dans le même sens, n'augmentent pas au même moment ni dans la même proportion. L'action du curare sur la chronaxie longitudinale et transversale du cœur, n'est par conséquent pas comparable à son action sur la chronaxie α et γ étudiée récemment par M. et L. Lapique à la suite des recherches contradictoires de Rushton (gr. page 35).

Nous allons suivre maintenant les variations imprimées par l'atropine aux deux chronaxies cardiaques.

2° Action de l'atropine sur le cœur de la grenouille.

Expérience du 4-6-31 :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. long.	2,7	0,5	2,7
— trans.	3,8	1,7	3,8
+ sol à 10‰ d'atropine :			
Après 15 minutes :			
Excit. long.	3,3	0,7-0,8	3,2
— trans.	3,3	2,9	3,2
Après 32 minutes :			
Excit. long.	2,7	2,2	2,7
— trans.	3,2	3,5	3,2

Expérience du 10-6-31 :

Excit. long.	2,2	0,35	2,2
— trans.	4,7	0,7	4,7
+ sol. à 1‰ d'atropine :			
Excit. long.	3,9	0,4	3,9
— trans.	3,2	1,2	3,4
Excit. long.	3,4	1,5	3,4
— trans.	4,3	3	4,3

Nous avons obtenu avec la convallamarine et l'ouabaïne, des évolutions des chronaxies transversales et longitudinales comparables dans leur allure générale à celle que nous venons de voir avec le curare et l'atropine. En effet, comme pour ces dernières, les chronaxies n'évoluaient pas d'une manière parallèle ni dans la même proportion, l'une des deux était plus précocement ou plus profondément modifiée que l'autre.

3^e Action de la strychnine sur le cœur de la grenouille.

Nous avons fait quelques expériences avec une solution de strychnine sur le cœur de la grenouille. En voici deux exemples mettant en évidence l'allure générale des modifications des chronaxies cardiaques sous l'action de ce poison :

Expérience du 5-6-31 :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. long.	1,4	0,2	1,4
— trans.	1,4	0,5	1,4
+ solution à 5 ‰ de sulfate de strychnine :			
Excit. long.	1,8	0,3	1,8
— trans.	1,8	1,7	1,8

Expérience du 12-6-31 :

Excit. long.	1,8	0,3	1,8
— trans.	3,2	0,7	3,2
+ solution à 2,50 ‰ de sulfate de strychnine :			
Après 10 minutes :			
Excit. long.	2,4	0,3	2,4
— trans.	2,8	2,2	2,8
Après 27 minutes :			
Excit. long.	2,5	4,2	2,5
— trans.	2,6	5,7	2,6

Dans ces intoxications du cœur de la grenouille par le sulfate de strychnine, nous assistons par conséquent à une augmentation progressive de la chronaxie transversale, celle mesurée au niveau de la pointe du cœur ne se modifiant qu'après une intoxication brutale et prolongée (1). Nos mesures faites au cours de l'intoxi-

(1) Au moment de mettre sous presse nous prenons connaissance d'une note de Chambon et Salussola communiquée le 21 novembre 1932 à la Société de Biologie. Leurs observations sur le cœur de la grenouille au cours d'intoxications par la strychnine confirment pleinement les nôtres.

cation du cœur *in situ* du chien par ce même poison, relatées dans la 2^e partie de ce travail, ont confirmé entièrement ces observations faites sur le cœur de la grenouille.

4^o Action de l'éphédrine sur le cœur de la grenouille.

L'éphédrine, dont l'action sera étudiée en détail plus loin, a une action évidente sur les deux chronaxies du cœur, elle les modifie inégalement et à des moments différents et imprime par conséquent à l'allure générale de leurs variations toxiques une marche comparable à celle des poisons que nous avons étudiés jusqu'ici.

Expérience du 10-11-31 :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. long.	0,7	0,4	0,7
— trans.	3,2	0,9	3,2
+ solution à 2,50 ‰ d'éphédrine :			
Après 5 minutes :			
Excit. long.	0,6	0,3	0,6
— trans.	2,6	1,3	2,6
Après 15 minutes :			
Excit. long.	0,5	0,4	0,5
— trans.	2,5	3,7	2,5
Après 30 minutes :			
Excit. long.	0,4	0,6	0,4
— trans.	2,2	4	2,2
Après 50 minutes :			
Excit. long.	1,7	3,7	1,7
— trans. inexcitable (1).			

L'ensemble de ces expériences, prises parmi un grand nombre d'autres sur lesquelles nous reviendrons d'ailleurs plus loin, montrent avec une claire évidence que *les chronaxies longitudinales et transversales du cœur se modifient chacune pour leur propre compte sous l'action d'un poison.*

Tantôt la petite chronaxie se modifie la première, tantôt la grande chronaxie augmente jusqu'à atteindre une valeur double et triple de sa valeur initiale alors que la petite chronaxie est à peine modifiée ou ne l'est même pas du tout.

Les expériences que nous avons citées pour mettre l'action de l'éphédrine et de la strychnine sur les chronaxies cardiaques en

(1) Nous avons, à la suite de diverses intoxications prolongées par la strychnine, l'ouabaïne et l'éphédrine, observé une inexcitabilité complète du cœur par la méthode transversale, alors que le myocarde ventriculaire et auriculaire excité directement à ce moment répondait parfaitement aux stimulations.

évidence, sont la plus belle illustration de ce fait. Dans d'autres expériences, alors que les deux chronaxies étaient bien distinctes avant l'empoisonnement, puisque la plus grande, la transversale, valait au moins le double de la petite chronaxie longitudinale, cette dernière augmentait de telle façon que très rapidement elle équivalait la grande ; à ce moment les deux chronaxies étaient égales entre elles (curare, atropine).

Il ne s'agissait pourtant pas là d'une erreur de technique due par exemple à la diffusion du courant, pour deux raisons d'ailleurs simples :

La première, c'est que l'égalisation des chronaxies se faisait non pas par abaissement de la grande chronaxie, ce qui pourrait s'observer si les électrodes étaient mal disposées ou s'il y avait diffusion du courant (voir pages 22 et 23), mais par augmentation de la petite chronaxie longitudinale.

La seconde, c'est que, si l'on poursuivait l'intoxication, les deux électrodes restant cependant rigoureusement à la même place, les deux chronaxies momentanément égalisées se séparaient de nouveau, l'intoxication agissant plus profondément et plus rapidement sur l'une d'entre elles.

Ce dernier point est mis en lumière par les expériences avec le curare et l'atropine que nous avons signalées.

Une sensibilité, quantitativement aussi différente à l'action des poisons, des deux chronaxies mesurées l'une par excitation longitudinale du cœur, l'autre par excitation transversale au niveau du sillon auriculo-ventriculaire, serait inexplicable si ces deux chiffres se rapportaient au même tissu.

Un tissu réagit suivant un mode particulier à tel poison ou même à telle dose de celui-ci. Son excitabilité est altérée le plus souvent dans le sens d'une augmentation, plus rarement dans le sens d'une diminution, mais toujours dans un même sens pour toute la fibre musculaire intoxiquée. L'excitabilité de celle-ci ne peut pas à la fois être altérée et inaltérée, comme on devrait le conclure de certaines expériences dans lesquelles la petite chronaxie n'est pas encore changée lorsque la grande chronaxie est déjà doublée ou triplée. Si par conséquent on trouve sur un même tissu un premier indice montrant que l'excitabilité pour une position donnée des électrodes n'est pas modifiée et que pour une autre il apparaît clairement qu'elle est fortement altérée, on doit en conclure, si l'intoxication a porté également sur tout le tissu,

que dans ces deux positions les électrodes excitent deux constituants différents de ce tissu, inégalement sensibles au poison envisagé. Nos expériences confirment donc ce que déjà nous pouvions conclure, des premières expériences faites à titre comparatif, en chargeant directement le faisceau de Gaskell sur une électrode, à savoir : qu'en toute vraisemblance l'excitation longitudinale du cœur nous donne la chronaxie des fibres striées myocardiques, tandis que celle que nous mesurons au niveau du sillon auriculo-ventriculaire par excitation transversale, est bien celle du tissu autonome traversant à ce niveau le champ électrique sous la forme du faisceau de Gaskell-His.

Il ne s'agit pas non plus d'une pseudo-chronaxie telle que M. et L. Lapique l'ont mise en évidence sur le muscle couturier, à la suite des travaux de Keith Lucas et Rushton. Dans ce cas, en effet, sous l'action du curare la pseudochronaxie non seulement ne se modifie pas dans la même proportion que la chronaxie vraie de ce muscle, mais elle varie en sens inverse. C'est là une chose très différente de ce que nous avons observé : dans nos expériences les deux chronaxies du cœur se sont modifiées dans le même sens mais de façon disproportionnelle, et à des moments différents.

*
* *

b) *Allure particulière à chaque poison des variations de la chronaxie transversale et longitudinale du cœur.*

Nous n'avons envisagé dans le paragraphe précédent, l'action des poisons sur la chronaxie transversale et longitudinale du cœur qu'à un seul point de vue, à savoir :

Les deux chronaxies se modifient-elles dans le même sens et dans la même proportion au même moment, ou bien sont-elles également sensibles à leur action ?

Nous avons répondu à ces questions par des expériences montrant que sous l'action de poisons divers, les deux chronaxies du cœur se modifiaient sans tenir aucun compte l'une de l'autre, comme si elles correspondaient à deux tissus bien distincts, différemment sensibles à l'empoisonnement.

Nous allons étudier maintenant de plus près la marche de ces intoxications, en ce sens que nous rechercherons *leur action sélective sur tel ou tel constituant du cœur* afin de nous rendre

compte si les modifications des chronaxies que nous observons sont superposables à celles observées par M^{me} Lapique et M^{lle} Veil pour ces mêmes poisons en chargeant directement le faisceau de Gaskell-His sur une électrode.‡

Si tel poison, ayant une action connue et sélective sur le faisceau de Gaskell, modifie dans le même sens et de la même manière la grande chronaxie transversale du cœur, c'est que, sans doute, cette dernière est bien celle de ce faisceau.

Nous nous adressons par conséquent pour ces recherches à deux poisons dont l'action sur le myocarde et le tissu autonome a été parfaitement établie, notamment le *curare* et l'*atropine*.

Dans un troisième paragraphe, nous confirmerons ces observations par l'étude de l'action sur les chronaxies du cœur, de l'éphédrine, alcaloïde dont nous avons commencé par établir l'effet sur le nerf, le muscle rapide et le muscle lent. Ces observations nous servant de repère, il nous devenait facile de vérifier si dans le cœur la chronaxie longitudinale se comportait vis-à-vis de ce poison comme celle d'un muscle rapide de la grenouille et la chronaxie transversale comme celle d'un muscle lent tel que celui du pied de l'escargot.

S'il en était ainsi, nous avons là une preuve nouvelle que la chronaxie longitudinale était bien celle du myocarde, et la chronaxie transversale celle du faisceau de Gaskell.

1^o Action du *curare* sur le cœur de la grenouille.

M. et L. Lapique ont montré que le *curare* est un poison du muscle dont il augmente d'autant plus la chronaxie que celle-ci est plus petite. En d'autres termes, le *curare* est plus actif sur un muscle rapide que sur un muscle lent.

Avec M. Lapique, M^{lle} C. Veil a pu confirmer ce fait sur le cœur en injectant à la grenouille une dose donnée de *curare* type. En prenant la chronaxie du gastrocnémien et du cœur quelques heures après, ils constatèrent que la chronaxie du muscle gastrocnémien était fortement augmentée alors que celle du cœur n'avait pas encore changé.

Pour agir sur la chronaxie du myocarde, il fallait recourir à des solutions assez concentrées ; c'est ainsi que C. Veil se servit couramment d'une solution à 5 ‰ et parfois même atteignit les concentrations de 20 et de 40 ‰. L'action du *curare* sur le cœur est proportionnelle à sa concentration.

Ces solutions à concentration convenable agissent à la fois sur le muscle cardiaque et sur le faisceau de Gaskell, comme ces auteurs l'ont montré ; mais cette action serait plus marquée, plus intense sur le myocarde que sur le tissu autonome.

Nous avons donc repris l'étude du curare sur la *chronaxie transversale et longitudinale du cœur*. Voici ce que nous avons remarqué :

Expérience du 30-5-31, sur le cœur excisé de la grenouille :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. long.	4,4	0,5	4,3
— trans.	6,4	1,5	6,3
+ solution à 10 ‰ de curare type :			
Après 10 minutes :			
Excit. long.	2,8	0,8	2,8
— trans.	4,4	1,2	4,4
Après 25 minutes :			
Excit. long.	3,8	0,9	3,8
— trans.	3,6	1,7	3,6
Après 1 h. 10 :			
Excit. long.	2,5	1,5	2,5
— trans.	2,5	2,5	2,5

Expérience du 2-7-31. Cœur de grenouille excisé :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. long.	1,2	0,25	1,2
— trans.	2,6	1	2,6
+ solution à 25 ‰ de curare :			
Après 7 minutes :			
Excit. long.	2,6	0,8	1,6
— trans.	2,4	1	2,4
Après 25 minutes :			
Excit. long.	2,5	1,2	2,5
— trans.	3,5	1,7	3,5
Après 1 h. 5.			
Excit. long.	4,2	2,2	4,2
— trans.	5,2	3,5	5,2
Après 1 h. 40 :			
Excit. long.	4,2	3,8	4,2
— trans.	5,7	4	5,7

Ces expériences mettent en évidence les points suivants :

1° Le curare augmente la *chronaxie transversale et longitudinale du cœur* ;

2° Son action sur la chronaxie longitudinale, surtout pour de fortes concentrations (25/00), se marque en premier lieu.

Celles-ci, dans un même laps de temps, élèvent plus considérablement la chronaxie longitudinale que la chronaxie transversale ;

3° En poursuivant assez longtemps l'empoisonnement, la chronaxie longitudinale, c'est-à-dire la plus petite, est la plus augmentée. C'est ainsi que :

Dans l'expérience du 2-7-31, après 1 h. 40, la chronaxie longitudinale est multipliée par 15 et la transversale seulement par 4 ;

Dans l'expérience du 30-5-31, après 1 h. 43, la chronaxie longitudinale est multipliée par 3 et la transversale par 1,5 ;

Dans l'expérience du 2-6-31, après 1 h. 45, la chronaxie longitudinale est multipliée par 3, la transversale par 2,5 ; après 2 h. 20, la longitudinale est multipliée par 5,7, la transversale par 2,5 ;

4° L'action du curare sur les deux chronaxies du cœur est proportionnelle à sa concentration : dans l'expérience du 2-7-31, une solution à 25 ‰ de curare multiplie après 1 h. 40 la chronaxie longitudinale par 15, la transversale par 4 ; tandis que dans l'expérience du 30-6-31, dans un même laps de temps la solution à 10 ‰ n'a multiplié la chronaxie longitudinale que par 3 et la transversale par 1,5.

Ces expériences prises parmi un grand nombre d'autres montrent par conséquent que les modifications apportées par le curare aux chronaxies transversale et longitudinale du cœur sont exactement superposables à celles qu'ont observées M. Lapique et C. Veil en piquant directement sur une électrode le faisceau de Gaskell.

Voyons maintenant si l'intoxication par l'atropine confirme ces premières constatations.

∴

2° Action sur le cœur de grenouille du sulfate d'atropine.

L'atropine est classiquement un poison nerveux, vagotrope. Les premières observations concernant son action cardiaque ont été attribuées à l'empoisonnement des ganglions intracardiaques et non pas de la fibre myocardique. Cependant Spilzmann et Luchsinger d'abord, Ringer ensuite ont reconnu à l'atropine une action sur la fibre musculaire même du cœur à condition, disaient-

ils, d'user de solutions concentrées. Depuis les recherches de M. Lapique et C. Veil, l'atropine est définitivement considérée comme un poison non seulement du système nerveux mais aussi du muscle lisse et du muscle strié.

Il suffit d'ailleurs pour s'en convaincre de plonger dans un bain d'atropine un gastrocnémien de grenouille en prenant soin d'éviter la diffusion de ce poison vers le nerf sciatique. Très rapidement l'excitation n'est plus transmise par ce nerf aux muscles, tandis que l'excitation directe du muscle donne encore une réponse.

Si l'on mesure alors la chronaxie du gastrocnémien on est frappé de l'importante augmentation de son taux.

Etant donné ces observations, M. Lapique et C. Veil ont étudié l'action d'une solution d'atropine sur la chronaxie du muscle cardiaque et du tissu autonome. Voici ce que ces auteurs ont pu conclure de leurs expériences faites sur la grenouille et sur la tortue :

L'atropine augmente considérablement la chronaxie du myocarde et du faisceau de Gaskell-Kent. Son action est d'autant plus considérable que la dose employée est plus forte et reste plus longtemps en contact avec le tissu exploré. Pour un même laps de temps et pour une même concentration de poison le muscle strié et le muscle lisse d'une part, le myocarde et le faisceau de Gaskell d'autre part, ne sont pas atteints de la même manière : alors que pour le curare la chronaxie du gastrocnémien dans ces conditions a quintuplé lorsque celle du myocarde, muscle plus lent, est à peine doublée, inversement pour l'atropine la chronaxie cardiaque augmente la première. Cependant si l'on prolonge l'empoisonnement, la chronaxie du gastrocnémien atteindra le chiffre le plus élevé. Il en est pour les tissus constitutifs du cœur soumis à l'atropine comme pour le muscle gastrocnémien et le muscle cardiaque.

Dans le cœur c'est le faisceau de Gaskell à chronaxie normalement plus grande que celle du myocarde, qui est le premier atteint, mais par la suite, c'est la chronaxie myocardique qui s'élèvera le plus.

L'atropine semble donc avoir une préférence pour les muscles à chronaxie élevée, mais si l'on prolonge l'intoxication c'est pour finir le muscle ayant la plus petite chronaxie qui sera, comme avec le curare, le plus profondément atteint.

Nous allons passer maintenant en revue quelques expériences

faites avec l'atropine sur le cœur de grenouille. Au cours de celles-ci, comme on peut s'en rendre compte, les chronaxies transversales et longitudinales du cœur se modifient sous l'action de ce poison conformément aux observations faites par M. Lapique et C. Veil.

Expérience du 5-12-30. Cœur de la grenouille *in situ* :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. long.	0,9	0,4	0,9
— trans.	4	1,1	4
+ solution d'atropine à 10‰ :			
Après 7 minutes :			
Excit. long.	0,7	0,4	0,7
— trans.	3	3	3
Après 20 minutes :			
Excit. long.	2	0,7	2
— trans.	3	4	3
Après 35 minutes, le cœur est arrêté :			
Excit. long.	2	0,9	
— trans.	3,2	5,5	3

Expérience du 10-6-30, cœur de grenouille excisé :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. long.	1,1	0,35	1,1
— trans.	3,4	0,8	3,4
+ solut. d'atropine à 5‰.			
Après 5 minutes :			
Excit. long.	1,8	1	1,8
— trans.	1,5	3	1,5
Après 32 minutes :			
Excit. long.	1,6	1,8	1,6
— trans.	1,7	4	1,7
Après 47 minutes :			
Excit. long.	2,3	4	2,3
— trans.	3,7	8	3,8
Après 1 h. 37 :			
Excit. long.	3,8	5	3,8
— trans.	8	9	8
Après 1 h. 52 :			
Excit. long.	3,7	5	3,7
— trans.	6,2	8	6,2
Après 2 h. 7 :			
Excit. long.	2,6	8	2,6
— trans.	4,7	8,5	4,7

De ces expériences, prises parmi d'autres, faites avec des solutions d'atropine à 10 et 5^o 00, c'est-à-dire avec des solutions relativement concentrées, ressortent les points suivants :

1^o L'action de l'atropine se manifeste d'abord sur la chronaxie transversale du cœur, puisque dans certaines expériences (5-12-30), celle-ci est déjà fortement augmentée alors que la chronaxie longitudinale n'est pas changée. Dans d'autres expériences, petite et grande chronaxie augmentent en même temps, mais l'augmentation prédomine sur la grande chronaxie transversale.

C'est ainsi que dans les expériences consignées ci-dessous à la date du :

4-6-31 : en 15 minutes la chronaxie longitudinale 0,5 n'est passée qu'à 0,7, tandis que la chronaxie transversale est déjà doublée (1,5 passé à 2,9) :

10-6-31 : après 5 minutes, la chronaxie longitudinale est multipliée par 2,7, la transversale par 3,8.

2^o Si l'on poursuit l'intoxication, la chronaxie longitudinale augmente le plus considérablement comme avec le curare :

4-6-31 :	Chronaxie	longitudinale	multipliée par	4
	—	transversale	—	3
10-6-31 :	—	longitudinale	—	20
	—	transversale	—	10
11-6-31 :	—	longitudinale	—	10
	—	transversale	—	4
12-6-31 :	—	longitudinale	—	20
	—	transversale	—	10

Il y a par conséquent conformité complète entre les modifications des chronaxies longitudinale et transversale du cœur que nous observons sous l'action de l'atropine et les faits signalés par M. Lapique et C. Veil concernant l'action de ce poison sur la chronaxie du myocarde et du tissu autonome.

Nous tenons cependant à insister sur un point que nous avons remarqué dans un certain nombre de nos expériences, à savoir : *qu'avec des concentrations très fortes d'atropine et parfois avec des solutions moins concentrées, le myocarde et le tissu autonome peuvent être touchés simultanément* et dans une proportion que l'on n'observe habituellement qu'après un empoisonnement prolongé. Dans ces conditions la phase sélective de l'empoisonnement pour le tissu autonome est dépassée et l'on tombe d'emblée dans la deuxième phase caractérisée par l'atteinte de tous les feuillets du

cœur et par la prédominance de l'intoxication sur le muscle cardiaque.

Ce fait n'a d'ailleurs rien d'étonnant et peut s'observer avec tous les poisons. Si leur concentration est très forte ils attaquent indistinctement et simultanément tous les tissus. De même si l'on s'adresse à des animaux particulièrement sensibles à ce poison, comme semble l'avoir été un de nos lots de grenouilles expérimentées pendant l'été de 1931, des solutions de concentration moyenne (1 à 2,5 ‰) peuvent agir comme des solutions fortes et faire que la phase sélective du poison passe inaperçue. En voici deux exemples :

Expérience-témoin avec une solution *concentrée* à 10 ‰. Cœur excisé de la grenouille :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. long.	1,4	0,4	1,4
— trans.	3,9	1	3,9
+ solution d'atropine à 10 ‰.			
Après 10 minutes :			
Excit. long.	2,5	0,8	2,5
— trans.	3,4	1,7	3,4
Après 25 minutes :			
Excit. long.	2,7	1,7	2,7
— trans.	2,6	2,9	2,6
Après 37 minutes :			
Excit. long.	1,3	4	1,3
— trans.	2,2	4	2,2

Dans cette expérience, après 10 minutes d'intoxication la chronaxie longitudinale est doublée, la transversale n'est multipliée que par 0,7. Après 37 minutes la chronaxie longitudinale est multipliée par 10, la transversale par 4.

Expérience faite avec une solution *moyennement concentrée* (1 ‰), sur un lot de grenouilles *très fragiles* (25-6-31) :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. long.	1,4	0,3	1,4
— trans.	1,6	0,6	1,4
+ solution d'atropine à 1 ‰.			
Après 5 minutes :			
Excit. long.	1,5	1	1,5
— trans.	1,5	1,5	1,5
Après 40 minutes :			
Excit. long.	1,6	1,7	1,7
— trans.	1,8	2,5	1,8

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Après 1 h. 25 :			
Excit. long.	1,3	1,7	1,3
— trans.	1,4	2	1,4
Après 1 h. 40 :			
Excit. long.	1,6	3,7	1,7
— trans.	1,8	3	1,8

Dans cette expérience, après 5 minutes par conséquent, la chronaxie longitudinale est multipliée par 3, la transversale par 2.7. Après 1 h. 40, la chronaxie longitudinale est multipliée par 12, la transversale par 5.

Nous avons observé des variations massives analogues, atteignant à la fois les chronaxies longitudinale et transversale dans un empoisonnement avec une solution très concentrée d'atropine à 20 ‰.

Nous avons donc retrouvé exactement par la chronaxie transversale et longitudinale du cœur, les caractères particuliers de l'empoisonnement curarique et atropinique du muscle cardiaque et du tissu autonome mis en évidence par M^{me} Lapicque et C. Veil. La conformité de nos résultats avec les leurs est une nouvelle preuve de la nature des tissus auxquels correspondent d'une part la chronaxie longitudinale et d'autre part la chronaxie transversale du cœur.

Il nous semble permis dès à présent d'attribuer avec certitude la petite chronaxie longitudinale au muscle cardiaque et la grande chronaxie transversale au faisceau de Gaskell-His, en d'autres termes au tissu autonome.

Nous en donnerons cependant encore deux autres preuves, dans les deux paragraphes suivants (c et d).

c) *Comparaison de la chronaxie transversale et de la chronaxie mesurée directement en chargeant le faisceau sur une électrode, après l'action des poisons.*

Nous avons voulu mesurer à la fin d'un certain nombre d'empoisonnements curariques et atropiniques, la chronaxie du faisceau de Gaskell chargé directement sur une électrode, afin de comparer ce chiffre à celui obtenu par excitation transversale du cœur au niveau du sillon auriculo-ventriculaire. Ces chiffres, dans tous les cas où nous les avons recherchés, étaient pratiquement

les mêmes, excepté dans un seul cas auquel nous avons déjà fait allusion plus haut, et au sujet duquel nous avons discuté la raison d'être éventuelle de cette divergence.

Voici quelques uns de ces chiffres :

Intoxication par le curare :

- 1-12-30 : chronaxie transversale 1 microf.
— du faisceau mesurée directement 1,2 microf.

Intoxication par l'atropine :

- 8-12-30 : chronaxie trans. 1,5 microf.
— du faisc. mesurée directement 1,8 microf.
14-12-30 : — trans. 4 microf.
— du faisc. mesurée directement 1,5 microf.
27-11-31 : — trans. 2,5 microf.
— du faisc. mesurée directement 2,2 microf.
20-5-31 : — trans. 4,2 microf.
— du faisc. mesurée directement 4,4 microf.

d) *La chronaxie transversale se comporte-t-elle vis-à-vis de l'éphédrine comme un muscle lent et la chronaxie longitudinale comme un muscle rapide ?*

Nous avons démontré dans les expériences précédentes, la nature gaskellienne de la grande chronaxie du cœur, mesurée au niveau de son sillon auriculo-ventriculaire, en recourant à des poisons dont le tropisme pour l'un des deux tissus constitutifs du cœur était connu par des expériences antérieures.

Nous en avons cependant recherché encore une autre preuve plus générale, en ce sens que nous avons voulu établir si cette chronaxie transversale se comportait comme celle d'un muscle lent à grande chronaxie et la petite chronaxie comme celle d'un muscle rapide vis-à-vis d'un poison dont l'action sur les chronaxies de ces deux types de muscles aurait préalablement été établie.

C'est ce que nous avons fait avec l'éphédrine. Son action sur la chronaxie nerveuse et musculaire, en général, n'étant pas connue, nous avons commencé par l'étudier sur le nerf sciatique de la grenouille, sur son muscle gastrocnémien et sur le muscle du pied de l'escargot.

Munis de ces observations nous avons abordé son étude sur les

deux chronaxies du cœur de la grenouille et du chien. Nos expériences confirment pleinement ce que nous avons observé déjà avec le curare et de l'atropine, à savoir que la chronaxie transversale est bien celle du faisceau Gaskell-His tandis que la chronaxie longitudinale correspond à celle du myocarde.

*
* *

Le principe actif des semences de l'*ephedra vulgaris* ou Ma-Huang de la pharmacopée chinoise a été isolé en 1877 par Nagai et appelé « éphédrine ». Par la suite, Merck retira d'une variété européenne de cette même plante un alcaloïde isomère de l'éphédrine, moins actif d'ailleurs que lui et qu'il appela « la pseudo-éphédrine ».

La première dévie la lumière polarisée à gauche, tandis que la seconde est dextrogyre.

Peu de temps après, Späth, puis Nagai et Fourneau réalisèrent la synthèse de ce nouvel alcaloïde, et l'éphédrine ainsi obtenue était un composé racémique : l'« éphétonine ».

Ces différents alcaloïdes sont actuellement bien connus pour leur propriété stimulatrice du système sympathique, les apparentant intimement à l'adrénaline.

Leur constitution chimique justifie d'ailleurs cette parenté pharmacodynamique ; comme celle-là, leur noyau benzolique porte en α une fonction alcool secondaire et en β une fonction aminée secondaire, cette dernière supportant, semble-t-il, la propriété sympathico-mimétique.

Tout le monde s'entend pour reconnaître à l'éphédrine gauche, à la pseudo-éphédrine droite et l'éphétonine racémique un ensemble de propriétés pharmacodynamiques comparables dans leurs grandes lignes à celle de l'adrénaline ou autres corps de constitution chimique voisine [hordénine-tyramine- β phényl-éthylamine (Chen)-phénylbutanolamine ou nord-homoéphédrine-métoxynorephédrine (Tiffeneau, Lévy, Boyer), éthers d'aminoalcools du groupe des éphédrines (Dulière), etc.]

Mais l'entente est loin d'être aussi parfaite lorsqu'il s'agit de définir non plus qualitativement, mais quantitativement leur activité respective.

On admet en général qu'à doses égales l'adrénaline est plus active que l'éphédrine. Ainsi pour obtenir avec ces deux produits

une hypertension d'égale valeur, il faut une dose 700 fois plus forte d'éphédrine, mais l'effet de cette dernière est 7 fois plus durable que celui de l'adrénaline. Mais lorsqu'il s'agit de classer par ordre d'activité pour une même dose, les diverses éphédrines, les opinions les plus discordantes s'affirment.

Kreitmair considère que l'éphédrine gauche, naturelle ou synthétique et l'éphétonine sont également actives, et le sont plus que l'éphédrine droite et que la pseudo-éphédrine. Berger, au contraire, ainsi que Ebster, Heuer, Lannoy, Nicolle, Chen, considèrent l'éphétonine comme moins active que l'éphédrine gauche, et Fujii montre qu'à faibles doses les pseudo-éphédrines n'ont pas seulement une action moins intense que l'éphédrine gauche, mais produisent même des effets inverses.

Kreitmair, par la suite, a d'ailleurs repris l'étude de ces divers alcaloïdes, étant donné l'extrême divergence de ces opinions. Il n'attribue pas ces contradictions à l'activité inégale de ces alcaloïdes, à son avis pharmacodynamiquement indécidable, mais à la sensibilité différente des organes ou des organismes sur lesquels on les expérimente, suivant l'état et le moment dans lequel on les envisage.

Quoi qu'il en soit, il semble une chose actuellement bien établie au point de vue pharmacodynamique, que l'éphédrine lévogyre synthétique ou naturelle (Lannoy et Nicolle) soit la plus active. Son activité se rapproche le plus de celle de l'adrénaline dont elle se distingue toutefois par un certain nombre de caractères.

Propriétés pharmacodynamiques de l'éphédrine gauche.

La multiplicité des tissus et organes sur lesquels cet alcaloïde agit, explique sans doute la panacée que fut jusqu'il y a peu d'années en Chine, le Ma-Huang.

Les premières recherches modernes sur cet alcaloïde remontent à la deuxième moitié du siècle dernier. Miura le premier étudia son action mydriatique, car c'est par l'ophtalmologie que l'éphédrine pénétra dans l'expérimentation et ensuite dans la thérapeutique moderne générale.

Amatsu et Kubota décrivent chez le chien son action hypertensive, chez la grenouille le relâchement de l'intestin, la dépression du rythme et de l'amplitude des contractions cardiaques sous

l'action de ce poison. Ultérieurement de nombreux auteurs ont repris ces différentes observations pour les étudier plus en détail en tenant compte de toutes les conditions expérimentales. C'est aux travaux remarquables de K. K. Chen, de Schmidt, de Kreitmair, Chang-Keng Wu et Henriksen, Macht, Middleton, Meek, Barlow, Sollmann, Lannoy, Nicolle, Raymond-Hamet, Tiffeneau, J. Levy et Boyer, que nous nous sommes rapportés pour connaître les propriétés pharmacodynamiques précises de l'éphédrine gauche.

a) *Action sur le cœur.*

L'action de l'éphédrine gauche sur le cœur dépend principalement de la dose employée mais varie peu avec l'espèce animale.

A dose faible l'éphédrine a une action simulatrice sur le cœur en ce sens que ses contractions augmentent en nombre et en amplitude.

Cette action semble liée à une excitation des terminaisons intracardiaques des nerfs presseurs du cœur, et à l'action locale de l'éphédrine sur les ganglions étoilés ainsi que Chen et Schmidt l'ont montré chez le mammifère.

Toutefois l'effet de ces doses faibles n'est pas toujours le même, car il dépend en partie du tonus local existant au niveau de l'organe exploré au moment de l'expérience.

Ainsi des doses faibles d'éphédrine peuvent ralentir le cœur et cependant augmenter l'amplitude de ces contractions si le cœur était préalablement déjà ralenti.

Cet effet semble lié à l'excitation des centres parasympathiques stimulés par l'hypertension artérielle éphédrinique. Au contraire, si le cœur était rapide avant l'intoxication ou si l'on atropinise préalablement les vagues, les faibles doses d'éphédrine accélèrent toujours le cœur.

Eyster et Meek avaient déjà signalé ce fait pour l'adrénaline.

Cette phase de stimulation du rythme et de la contractilité cardiaques par de faibles doses d'éphédrine s'observe sur le cœur isolé ou *in situ* du chat, du chien et du lapin.

Elle se met plus difficilement en évidence sur le cœur de grenouille pour lequel une solution à 1/10.000 est inactive et une solution à 1 ‰ souvent déjà déprimante.

Cependant, au cours d'un certain nombre d'expériences, Chen et Meek ont observé la stimulation de l'activité cardiaque avec cette dernière concentration.

Chez le chien les doses de 5 à 10 milligr. par kilo de poids du corps la produisent presque à coup sûr.

Si l'on répète plusieurs fois chez le chien l'administration de cette dose faible d'éphédrine, en laissant un intervalle relativement court (5 à 10 minutes) entre deux injections intraveineuses successives, l'effet obtenu sera celui des doses fortes, massives de ce poison. Celles ci chez tous les animaux homéothermes ou poikilothermes dépriment le cœur isolé ou *in situ*. Une solution à 1 ‰ ralentit en effet le rythme cardiaque de la grenouille et diminue l'amplitude de ces contractions. Cet effet va en s'exagérant si l'on augmente la concentration de la solution injectée (1 ‰).

Chez le chien des doses de 20 à 65 milligr. d'éphédrine par kilo ralentissent simultanément les oreillettes et les ventricules, puis les oreillettes cessent de se contracter, à en juger par la disparition du complexe P de l'électrocardiogramme, un rythme nodal se substituant au rythme normal sinusal bloqué par le poison. (Chen, Meek, Coelho.)

Le complexe rapide Q. R. S. de l'électro-cardiogramme s'élargit progressivement ensuite pour donner une image dite de bloc des branches. L'amplitude de la phase T. diminue simultanément, elle s'écrase de plus en plus, devient négative, tandis que le complexe électrique prend un aspect de plus en plus atypique.

La mort survient après une phase de fibrillation ventriculaire.

A partir du moment où le rythme sinusal a été bloqué jusqu'à la mort, une tachycardie se substitue souvent à la bradycardie sinusale du début de l'intoxication.

L'effet dépresseur de ces fortes doses d'éphédrine injectées en masse ou par fractions successives, mais rapprochées, est liée à une véritable intoxication du cœur, et dans celui-ci principalement du tissu autonome si l'on en juge par les manifestations électro-cardiographiques que nous avons passées en revue. (Coelho.)

L'intoxication commence par le sinus (bradycardie) et s'étend ensuite de haut en bas jusqu'aux terminaisons des fibres de Purkinje (rythme nodal, bloc auriculo-ventriculaire, bloc des branches, atypie ventriculaire). L'éphédrine semble par conséquent avoir une affinité particulière pour le tissu autonome du cœur.

Qu'elle altère en outre la propriété contractile des fibres myocardiques mêmes, semble chose non douteuse, puisque l'amplitude

de la contraction cardiaque diminue. Cette diminution peut aller chez la grenouille jusqu'à l'apparition de contractions péristaltiques du cœur si faibles qu'on ne peut plus les enregistrer mécaniquement.

En résumé : l'éphédrine à faibles doses stimule le cœur par l'intermédiaire des nerfs sympathiques presseurs ; à fortes doses, elle le déprime par action toxique sur le myocarde et principalement sur le tissu autonome.

2° Action sur la tension artérielle et sur les vaisseaux.

L'action de l'éphédrine sur la tension artérielle fut décrite pour la première fois sur le chien par Amatsu et Kubota. Tous les chercheurs ont retrouvé par la suite cet effet pharmacodynamique de cet alcaloïde, mais ont montré que le sens et l'intensité de la réaction était en grande partie liés à la dose employée. Une faible dose d'éphédrine élève la tension artérielle, de fortes doses l'abaissent.

Comme pour le cœur, les injections de doses faibles d'éphédrine, répétées à un court intervalle, additionnent d'abord leur effet hypertensif, laissent ensuite l'organisme indifférent, et produisent enfin un effet tensionnel inverse.

En d'autres termes, les mécanismes hypertenseurs sont d'abord énergiquement stimulés, et ensuite déprimés, ces deux phases étant séparées par une période de tolérance ou d'accoutumance.

Quels sont les mécanismes qui président à ces trois phases ?

a) *L'hypertension initiale* est indépendante de l'intégrité des voies parasympathiques, mais exige pour une part importante la participation du système nerveux orthosympathique. Il semble que l'éphédrine excite les terminaisons sympathiques vasculaires, surtout dans le domaine des splanchniques, et élève par cette voie la tension artérielle. Pour Kreitmair, son action porterait plus exactement sur la substance réceptrice, établissant la liaison entre les muscles lisses et les terminaisons des nerfs végétatifs.

Toutefois, l'hypertension éphédrinique n'est pas liée à la seule excitation des terminaisons nerveuses vasculaires. En effet, Chen et Meek ont montré sur le chien que l'augmentation du volume de l'ondée ventriculaire liée à la stimulation du cœur par cet alcaloïde y intervient pour une part. En outre, si l'on paralyse

par l'ergotamine (Nagel, Kreitmair), ou l'yohimbine (Raymond-Hamet), les terminaisons des nerfs vaso-constricteurs, l'action hypertensive de l'éphédrine n'est pas abolie mais seulement diminuée. Elle agit par conséquent aussi de façon directe sur le muscle lisse artériel lui-même. Quoique son action sur les nerfs sympathiques vasculaires soit la plus importante dans le mécanisme de l'hypertension éphédrinique, cet effet sur le muscle artériel n'est pas négligeable.

b) La seconde phase, pendant laquelle de nouvelles doses d'éphédrine sont *inefficaces sur le niveau tensionnel*, correspond à l'avis de Chen et de Meek à un état transitoire de tolérance vis-à-vis de la drogue. Il ne s'agit pas d'un état paralytique des terminaisons sympathiques, car les autres vaso-constricteurs tels que l'adrénaline peuvent encore augmenter à ce moment la tension artérielle.

c) La paralysie du sympathique vasculaire n'explique d'ailleurs pas mieux l'importante chute tensionnelle due à l'introduction massive ou par doses fractionnées dans le torrent circulatoire, d'une grande quantité d'éphédrine.

Comme pour la phase précédente, pendant cette *phase hypotensive* de l'action de l'éphédrine, l'adrénaline ou l'excitation directe des splanchniques conserve leur action vaso-constrictive. Bien plus, sur un organe isolé on peut aisément se rendre compte de l'action progressive, continue, vaso-constrictive de l'éphédrine à toutes les doses. L'hypotension artérielle déterminée par les grosses doses d'éphédrine ne relève donc pas d'un mécanisme vaso-moteur, mais est immédiatement liée, comme on a pu le démontrer, à leur action toxique et dépressive sur le myocarde. On aurait pu invoquer à l'origine de cette défaillance myocardique un spasme éphédrinique des coronaires, s'il n'avait pas été démontré que le débit coronarien est au contraire augmenté à ce moment.

Il s'agit donc bien d'une hypotension terminale liée à la diminution toxique de la valeur contractile du muscle cardiaque.

En résumé : l'éphédrine, dans le système cardio-artériel, agit avec une électivité évidente sur les éléments musculaires striés ou lisses innervés par le système nerveux sympathique. Ce serait sur la substance réceptrice unissant la fibre musculaire aux terminaisons nerveuses que se fixerait selon certains auteurs cet alcaloïde.

Toutefois, celui-ci, déjà dès la phase stimulatrice, agirait directement sur la fibre musculaire même. En augmentant la dose, l'action de cet alcaloïde prédomine nettement sur le tissu musculaire et particulièrement sur les muscles lisses (muscles artériels, faisceau unitif du cœur).

Enfin, à très fortes doses, l'action toxique frappe tous les tissus et parmi eux un des plus importants sans conteste : le muscle strié du cœur.

Son empoisonnement le paralyse et détermine la mort du cœur et de l'organisme.

*
* *

En dehors du cœur et des vaisseaux, l'éphédrine agit sur tous les autres organes innervés par le système nerveux sympathique : elle dilate les bronches, contracte le muscle utérin, est un mydriatique puissant, modifie les sécrétions salivaires, sudorales et urinaires, relâche et paralyse, surtout à petites doses, l'intestin. (Kreitmair.)

*
* *

Les solutions faibles sont peu toxiques et n'altèrent pas ou peu les organes sur lesquels elles agissent même lorsque, comme Doty, Chen et Schmidt, on les injecte quotidiennement pendant plusieurs semaines au même animal.

Tout au plus observe-t-on une légère dégénérescence trouble des tubes contournés du rein, ce qui justifierait, selon Mills, la glucosurie et l'albuminurie légères observées parfois au cours d'intoxications prolongées.

A l'opposé de l'adrénaline, l'éphédrine est très lentement détruite dans l'organisme, c'est ce qui rend son action plus durable. Cette propriété serait liée à l'absence des deux fonctions phénoliques (en méta et en para), qui rendent l'adrénaline très oxydable et par conséquent particulièrement fragile.

Pour Kreitmair et Chen, une solution d'éphédrine laissée à la lumière et à l'air libre conserverait son activité pendant plusieurs mois. On pourrait même la stériliser à la température de 100°.

Toutefois, Inouye émet une opinion différente. Cet auteur a remarqué qu'une solution à 10 % d'éphédrine en vieillissant

perdait de jour en jour de ses propriétés mydriatiques et devenait inactive après 40 jours.

. * .

Tels sont les principaux faits que nous avons pu relever dans la bibliographie, concernant l'éphédrine, et particulièrement sa forme lévogyre, la plus active. Nous n'avons retenu que ceux qui nous intéressaient plus directement, à savoir : les modifications qu'elle imprimait au régime circulatoire, la toxicité et la stabilité de ses solutions.

Nous allons confronter maintenant avec ces données pharmacodynamiques nos observations personnelles concernant les rapports de l'éphédrine gauche et des chronaxies du cœur.

. * .

Observations personnelles.

Nous nous sommes servis dans toutes nos expériences d'éphédrine basique *gauche* (1) dissoute dans un liquide physiologique adapté à chaque espèce animale. Pour la grenouille nous avons employé une solution balancée, ayant un Δ de 0,48, un pH de 6,9.

Pour l'escargot nous avons employé une solution de même composition chimique, mais dont le Δ était de 0,35 et le pH 6,6. Pour le chien nous avons employé du sérum salé banal à 8 ‰.

Avant toutes nos expériences sur des organes isolés nous avons commencé par vérifier si le liquide nourricier ou liquide de dissolution employé ne modifiait pas à lui seul leur chronaxie. C'est seulement après cette première détermination, poursuivie pendant au moins une heure et demie et parfois 4 h., que nous avons étudié l'action d'une solution d'éphédrine sur la chronaxie de ce tissu.

Avant de nous adresser au cœur nous avons établi l'action de l'éphédrine gauche sur le nerf sciatique de la grenouille, sur son

(1) Nous nous sommes servis de l'éphédrine basique gauche préparée par les laboratoires Poulenc.

muscle gastrocnémien, et sur le muscle du pied à l'escargot. En procédant de cette manière, il nous était permis de juger de l'action de ce poison sur les chronaxies rapides et lentes en général et de passer ensuite à l'étude d'un organe plus complexe tel que le cœur en prenant comme base d'appréciation et de contrôle, les données simples obtenues préalablement sur le nerf, sur le muscle rapide et sur le muscle lent.

*
* *

Action de l'éphédrine gauche sur le nerf moteur, le muscle rapide et le muscle lent.

Nous avons choisi pour l'étude de l'éphédrine, le nerf sciatique de *Rana fusca* ; comme muscle rapide nous avons pris son gastrocnémien et comme muscle lent nous avons employé le pied de *helix pomatia*, dont il est facile de surprendre la plus petite contraction au niveau du bord aminci de sa sole.

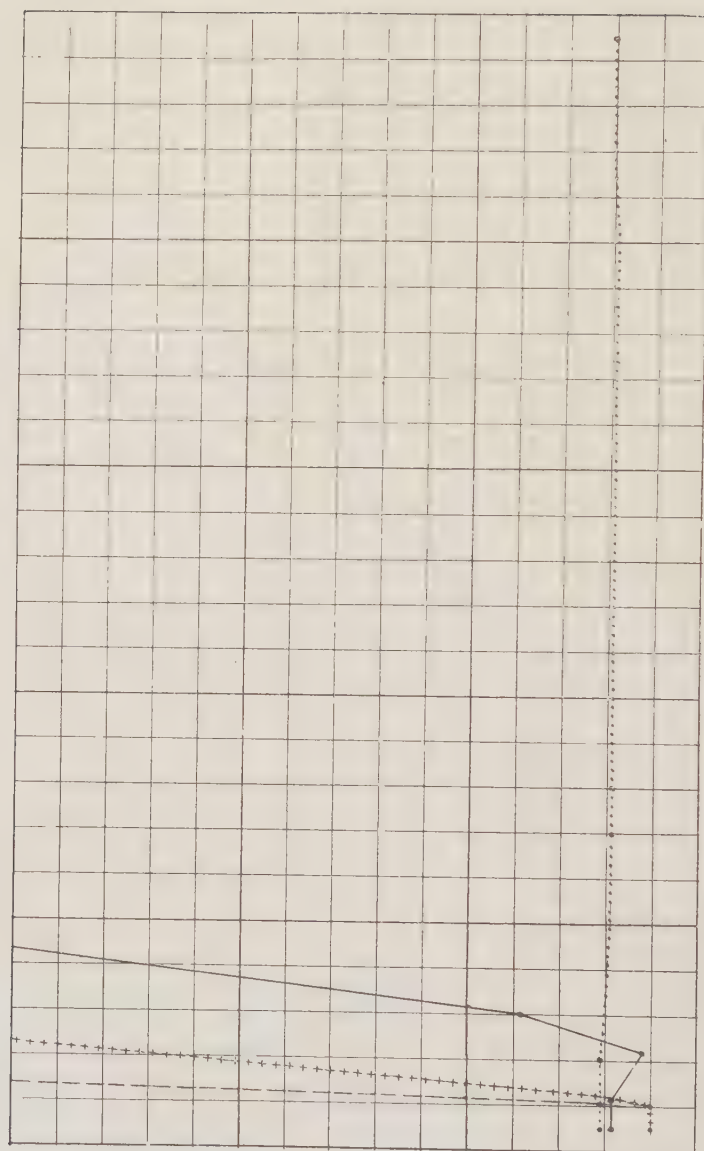
α) ACTION SUR LE NERF SCIATIQUE DE *Rana fusca*.

Le nerf sciatique est isolé le plus haut possible dans le canal rachidien, puis sectionné près de la moelle et transporté avec le segment de patte comprenant le muscle gastrocnémien dans une cuvette divisée par le milieu en deux chambres étanches. L'une des deux chambres est traversée de part en part à environ 1 cm. 1/2 du fond de la cuvette par deux fins fils d'argent chloruré distants de 1 cm., sur lesquels repose le bout distal du nerf sciatique. Celui-ci reste en communication par-dessus la cloison centrale avec le muscle gastrocnémien placé dans l'autre chambre de la cuvette.

Enfin, nous piquions toujours dans ce muscle, à 1 ou 2 cm. l'une de l'autre, deux fines électrodes d'argent, nous permettant de l'exciter directement lorsque l'excitation indirecte par le nerf devenait impossible.

Ces deux chambres bien isolées nous permettaient d'étudier à volonté l'action de l'éphédrine sur le nerf ou sur le muscle. Il suffisait de veiller pour cela à ce qu'il n'y ait aucune diffusion par capillarité le long du tronc nerveux, d'une chambre à l'autre, par-dessus la cloison médiane de la cuvette.

Dans nos expériences nous pouvons certifier que dans aucun



SCHEMA A.

Pour tous les graphiques reproduits ici, nous avons porté sur l'axe des ordonnées les caractéristiques de temps exprimées en microfarads et sur l'axe des abscisses, la durée des intoxications, exprimée en minutes et heures.

cas il n'y a eu diffusion du liquide, d'une chambre à l'autre.

Les solutions d'éphédrine dans du liquide physiologique ont été préparées autant que possible extemporanément à partir du sel cristallisé, puis versées directement sur le nerf exploré.

Celui-ci après son isolement et sa mise en place était toujours laissé pendant au moins quinze minutes dans un bain de liquide physiologique. Nous aspirions alors ce liquide et mesurions à plusieurs reprises la chronaxie du nerf, ainsi que celle du muscle gastrocnémien.

Lorsque celles-ci paraissaient toutes deux être stabilisées, nous remplaçons la solution physiologique par la solution d'éphédrine dont nous voulions connaître l'action : soit des solutions à 1 ‰, 2,5 ‰, 5 ‰ et 10 ‰.

Nous déterminions périodiquement la chronaxie de ce nerf intoxiqué en prenant soin d'enlever préalablement tout le liquide qui le baignait.

Nous avons remarqué dans ces conditions les faits suivants :

1° Sous l'action de l'éphédrine la rhéobase et la chronaxie du nerf augmentent dans des proportions considérables, à condition d'employer des solutions ayant une concentration supérieure à 1 ‰.

Avec des solutions à 1 ‰ nous avons fait neuf expériences dont : 6 ne dépassant pas 1 heure, 2 durant 2 heures, 1 durant 4 heures.

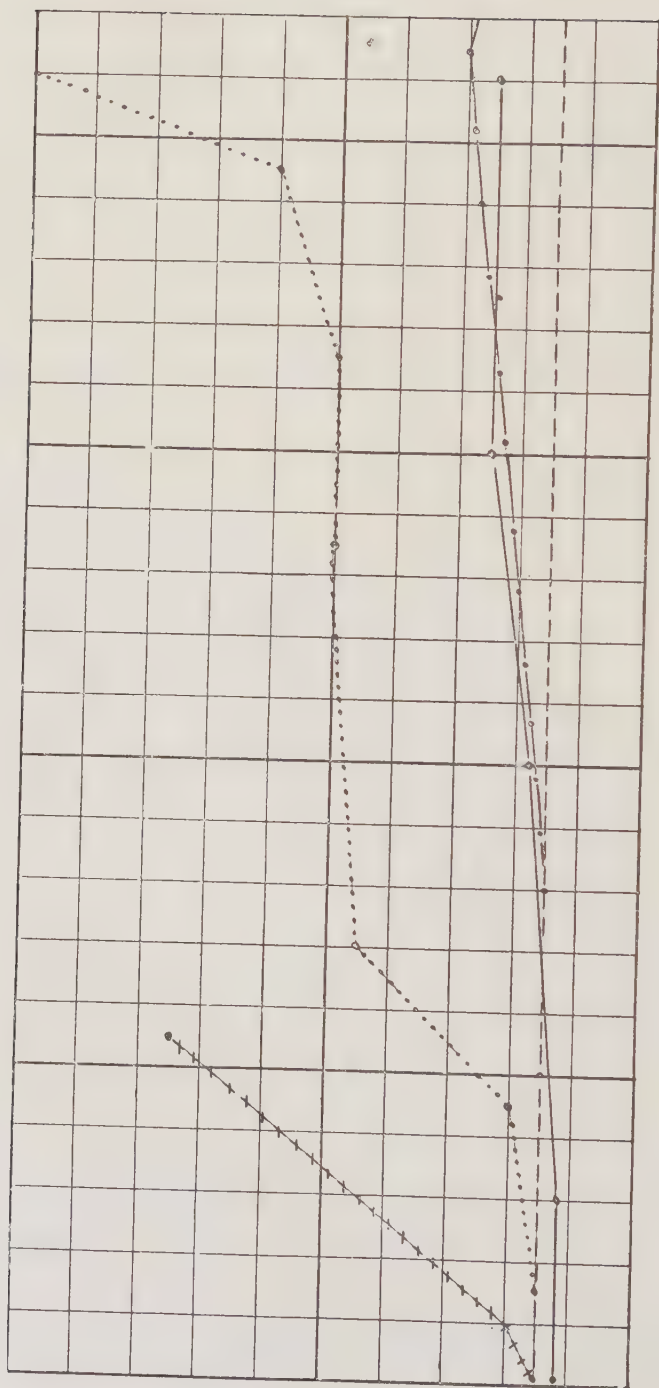
Dans aucune de ces neuf expériences les chronaxies ne se sont modifiées, ou s'il y avait variation elle était insensible et portait sur la première ou la deuxième décimale.

Avec les solutions très concentrées (à 2, 5 ‰ et plus) l'augmentation de la chronaxie nerveuse est frappante, à tel point qu'après environ 35 minutes l'excitation du nerf n'est plus transmise au muscle, la chronaxie de ce dernier n'étant cependant pas changée.

Expériences du 23-10-31 : préparation sciatique gastrocnémien de grenouille. Source : 8 volts.

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Avant l'intox.	0,7	0,09	0,7
Après 12 min. d'int.	0,4	0,06	0,4
— 35 min. —	8,4	0,19	8,4

Avant et après l'intoxication du nerf, la chronaxie musculaire était de 0,09.



SCHEMA B.

Cette expérience montre l'augmentation énorme de la rhéobase et de la chronaxie du nerf sous l'action de ce poison.

A la 35^e minute la chronaxie du nerf est doublée et si l'excitation est cependant encore transmise jusqu'au muscle, c'est, sans aucun doute, parce que la rhéobase, c'est-à-dire l'intensité du courant employée, est considérable.

Dans les minutes suivantes, l'excitation du nerf, même avec toute la source électrique, ne donne plus de réaction musculaire.

2° L'action d'une solution d'éphédrine sur le nerf est proportionnelle à sa concentration (schéma A). C'est ainsi qu'une solution à :

2,5 ‰	rend le nerf inexcitable à la 35 ^e minute.
5 ‰	— — — 15 ^e —
10 ‰	— — — 5 ^e —

3° L'augmentation de la chronaxie nerveuse est précédée parfois d'un léger abaissement transitoire. Celui-ci s'observe d'ailleurs, comme L. Lapique l'a montré, avec un grand nombre de poisons. L'éphédrine rentre donc dans cette loi générale.

4° En laissant vieillir à la lumière, dans un flacon bouché, une solution d'éphédrine à 10 ‰ pendant 15 jours, à la température du laboratoire, nous n'avons plus obtenu l'effet brutal sur l'excitabilité nerveuse qu'avait, quinze jours auparavant, cette même solution.

Elle agissait maintenant comme une solution plus diluée.

Solution à 10 ‰ fraîche : nerf inexcitable en 5 minutes.

— — — vieillie pendant 15 jours : nerf inexcitable après 1 heure seulement.

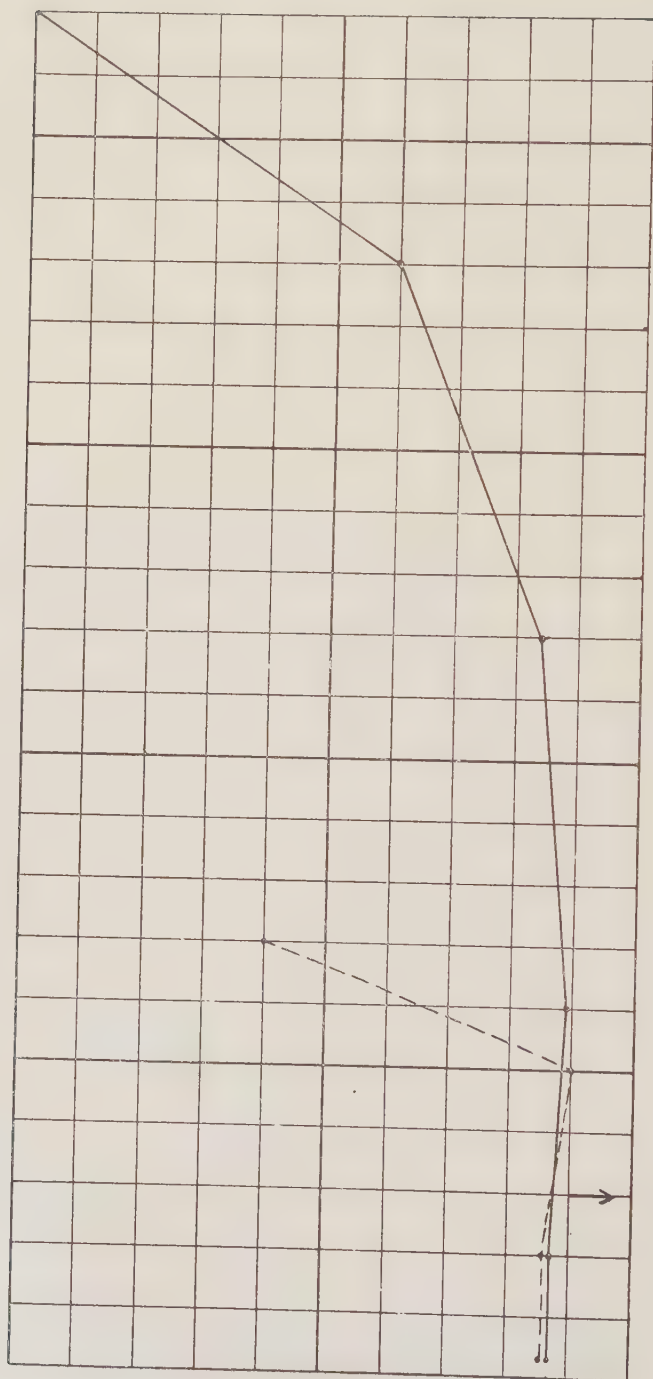
L'éphédrine semble donc perdre une partie de son activité lorsqu'on la conserve en solution (solut. de NaCl, KCl, CaCl²) à l'air et à la lumière, pendant un temps prolongé.

β) ACTION SUR LE MUSCLE GASTROCNÉMIEN DE *Rana fusca*.

Nous avons repris sur le muscle strié l'étude de l'action de l'éphédrine prise aux mêmes concentrations que pour le nerf (1 ‰ à 10 ‰).

Voici ce que nous avons observé :

1° L'éphédrine augmente la rhéobase et la chronaxie du muscle gastrocnémien. Les solutions à 1 ‰ inactives pour le



Схѣма Г.

nerf augmentent considérablement la chronaxie du muscle strié quoique après un temps assez long : environ 1 h. 1/2 à 3 heures dans un seul cas après 30 minutes).

2° Les chronaxies restent souvent inchangées pendant un temps très prolongé et parfois diminuent même avant d'augmenter progressivement et de façon assez rapide dans de fortes proportions.

3° L'augmentation du chiffre de la chronaxie est d'autant plus forte et d'autant plus précoce que la solution est plus concentrée (schéma B) :

Solution à 2,5 ‰	: chron. s'élève après 1 h. 30.
— 5 ‰	— 25 à 30 minutes.
— 10 ‰	— 20 minutes.

4° Une solution d'éphédrine vieille de plusieurs jours semble avoir perdu une partie de son activité si l'on en juge par le retard qu'elle apporte à l'élévation de la chronaxie musculaire (schéma C). C'est ainsi qu'avec une solution fraîche à 10 ‰ la chronaxie s'élève à la 20^e minute tandis que cette même solution vieille de plusieurs jours n'élève la chronaxie de façon appréciable, qu'après 1 h. 15 minutes.

Expérience d'intoxication avec une solution *fraîche* à 10 ‰ d'éphédrine :

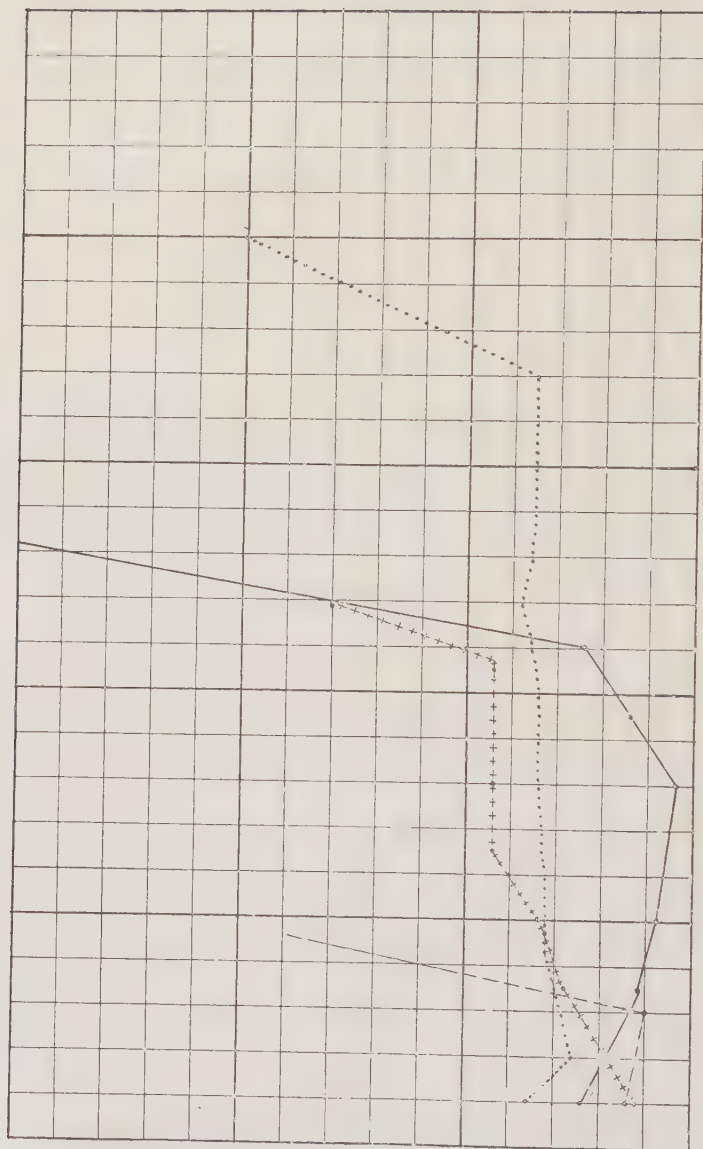
	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Muscle avant intox.	2,5 (4 volts)	0,07	2,5
— après 10 min. d'intoxication :	7,4	0,05	7,4
— après 20 min.	4,5 (20 volts)	0,3	4,7

Expérience avec une solution à 10 ‰ *vieille* de plusieurs jours :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Avant l'intox.	1,8	0,065	1,8
Après 15 min.	2,8	0,057	2,3
— 45 —	2,8	0,08	2,8
— 1 h. 15	3,8	0,2	3,9

γ) ACTION SUR LE MUSCLE DU PIED DE *helix pomatia*.

Nous avons choisi pour étudier l'action de l'éphédrine sur un muscle lent, le pied de l'escargot, séparé du corps de l'animal et



SCHEMA D.

placé, la sole en l'air, au fond d'une cuvette. Nous plantions deux fines électrodes d'argent chloruré dans le bord aminci de cette sole à environ 1 cm. 1/2 l'une de l'autre. Nous avons pris comme seuil la première contraction de celle-ci.

Etant donné qu'il s'agissait d'un muscle lent ayant une chronaxie naturellement élevée et que nous ne disposions pas de condensateurs dont la capacité soit supérieure à 10 microfarads, nos mesures ont été faites au chronaximètre de Lapique. Ces mesures sont par conséquent exprimées directement en millièmes de seconde.

Comme pour toutes nos expériences nous avons laissé ce muscle pendant au moins 1/4 d'heure après son isolement et sa mise en place, dans un liquide physiologique approprié. C'est après ce temps seulement que nous déterminions à plusieurs reprises sa chronaxie normale. Lorsque ce chiffre était stabilisé, nous remplissions la cuvette de la solution d'éphédrine dont nous voulions connaître l'action.

L'éphédrine :

1° augmente de façon considérable la rhéobase et la chronaxie du pied de l'escargot.

2° une solution à 1 ‰ augmente la chronaxie du pied de l'escargot dès la 10^e à 25^e minute de l'intoxication, alors que celle du gastrocnémien est encore rigoureusement fixe.

Des solutions même très diluées inactives pour le gastrocnémien (2 pour 10.000 et 4 pour 10.000) modifient encore la chronaxie du pied de l'escargot mais après un temps plus long que les solutions plus concentrées.

3° L'augmentation de la chronaxie est d'autant plus considérable et d'autant plus précoce que la solution d'éphédrine est plus concentrée (schéma D).

Avec une solution à 2 pour 10.000	la chronaxie est doublée en 2 h. 45 à 3 h. 45.
— — 4 —	10.000 la chronaxie est doublée en 3 h. 35.
— — 1 —	1.000 la chronaxie est doublée en 1 h. 10.
— — 5 —	1.000 la chronaxie est doublée en 30 minutes.

Avec une solution à 2 pour 10.000 en 55 minutes la chronaxie est à peine modifiée (3 millièmes de sec. au lieu de 2 1/2).

Avec une solution à 1 pour 10.000 en 55 minutes la chronaxie est déjà plus modifiée (4 millièmes de sec. à 5 au lieu de 3).

Avec une solution à 5 pour 1.000, la chronaxie en 55 minutes est quintuplée (15 millièmes de sec. au lieu de 3).

*
* *

Cet ensemble d'observations faites sur le nerf sciatique, sur le muscle rapide gastrocnémien et sur le muscle lent (pied de l'escargot) mettent en pleine lumière l'action du chlorhydrate d'éphédrine gauche sur leur chronaxie. Ce poison agit sur ces trois tissus quoique de façon particulièrement nette sur le muscle lent. Il suffit pour s'en rendre compte de reporter sur un papier millimétré les courbes d'intoxication, par une même dose de poison du nerf, du muscle gastrocnémien et du muscle du pied de l'escargot (schéma E) et de les comparer entre elles. Le muscle lent, en toute évidence, est intoxiqué le premier et le plus profondément ; après lui vient le muscle strié et enfin seulement le nerf sur lequel seules des solutions très concentrées sont actives.

Avec les solutions peu concentrées, la diminution éphédrinique de l'excitabilité neuro-musculaire est précédée d'une phase d'augmentation de cette dernière.

Des solutions très concentrées, et telles semblent être les solutions de 2,5 jusqu'à 10 pour mille, agissent brutalement et indifféremment de façon hypertoxique sur n'importe quel tissu.

*
* *

Action sur le cœur du chlorhydrate d'éphédrine gauche.

Fort de ces renseignements, concernant l'affinité de l'éphédrine pour le tissu musculaire en général et pour les muscles lents en particulier, nous avons abordé son étude sur le cœur de la grenouille d'abord, sur celui du chien ensuite.

Ce qui nous intéressait avant tout c'était de savoir comment se comportaient les chronaxies longitudinale et transversale du cœur vis-à-vis de ce poison, afin de les confronter avec les observations faites sur le muscle rapide à petite chronaxie, et sur le muscle lent à grande chronaxie et apporter ainsi une nouvelle preuve à l'appui de leur nature myocardique et hisienne.

α) ACTION SUR LE CŒUR ISOLÉ DE LA GRENOUILLE.

Le cœur de la grenouille a été isolé et les trois électrodes

(2 cathodes et une anode) ont été mises en place suivant la méthode décrite antérieurement pour la mise en évidence de ses deux chronaxies. Nous avons toujours rejeté les cœurs qui au cours de la préparation de l'expérience avaient été traumatisés et montraient des signes de souffrance, principalement un allongement du temps de conduction auriculo-ventriculaire.

Comme précédemment, la première mesure de la chronaxie a toujours été faite au moins un quart d'heure après l'isolement du cœur et la mise en place des électrodes, le cœur étant plongé pendant cet intervalle dans une solution physiologique. Après avoir retiré ce liquide nous déterminions à plusieurs reprises les deux chronaxies du cœur, puis nous faisons agir la solution d'éphédrine et suivions de quart d'heure en quart d'heure pendant la première heure, de demi-heure en demi-heure pendant les heures suivantes, les modifications des chronaxies.

Pour les solutions très concentrées, ces mesures ont été pratiquées dès la deuxième ou la cinquième minute de l'empoisonnement, étant donné la rapidité de leurs effets.

1^o Action d'une solution d'éphédrine à 5 ‰.

Cette solution très concentrée inhibe presque instantanément le sinus et arrête le cœur. A ce moment une excitation artificielle de l'oreillette est cependant suivie d'une réponse auriculaire et transmise dans le délai normal au ventricule qui se contracte également.

Dès la 2^e minute de l'intoxication, le sinus se remet à battre spontanément, mais à raison de 13 pulsations par minute au lieu de 44.

Le cœur est franchement décoloré, sa teinte rouge foncé est passée au rose pâle. La rhéobase et la chronaxie longitudinale sont à ce moment fortement augmentées ainsi que la chronaxie transversale, la rhéobase correspondant à celle-ci étant souvent un peu abaissée.

	Rhéobase.	Chron. en microf.
Avant intoxication :		
Excit. long.	0,5	0,4
— trans.	2,5	0,9
Après 2 minutes :		
Excit. long.	2,9	2,5
— trans.	2,2	5

Dès la 17^e minute le cœur paraît contracturé et est inexorable.

2^o Action d'une solution d'éphédrine à 2, 5 ‰.

Celle-ci, moitié moins concentrée que la précédente, ralentit encore le sinus, dont le rythme passe de 44 à 28 pulsations par minute dès la 5^e minute, à 20 pulsations dès la 15^e minute.

L'étude des variations des deux chronaxies cardiaques nous montre : pour l'*excitation longitudinale*, un abaissement de la rhéobase suivi, après environ 50 minutes, d'une augmentation tandis que le chiffre de la chronaxie est doublé à partir de la 30^e minute.

Pour l'*excitation transversale*, la rhéobase est abaissée, mais la chronaxie augmente dès la 5^e minute, et s'élève de façon progressive pour atteindre dès la 15^e minute le quadruple de sa valeur initiale.

A la fin de l'expérience (50^e minute), l'intoxication prédomine cependant nettement sur le myocarde.

Expérience du 10-11-31 :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Avant l'intoxication :			
Excit. long.	0,7	0,4	0,7
— trans.	3,2	0,9	3,2
+ solut. d'éphédrine à 2,5 ‰.			
Après 5 minutes :			
Excit. long.	0,6	0,3	0,6
— trans.	2,6	1,3	2,6
Après 15 minutes :			
Excit. long.	0,5	0,4	0,5
— trans.	2,5	3,7	2,5
Après 30 minutes :			
Excit. long.	0,4	0,6	0,4
— trans.	2,2	4	2,2
Après 50 minutes :			
Excit. long.	1,7	3,7	3,7
— trans.	?	?	?

3^o Action d'une solution d'éphédrine à 1 ‰.

Comme les solutions plus concentrées, l'éphédrine en solution à 1 ‰ ralentit considérablement le cœur de la grenouille (rythme 44 passe à 24 en 7 minutes), sans que la conduction auriculo-

ventriculaire semble être troublée. Les chronaxies du cœur sont modifiées considérablement :

1^o *Pour l'excitation longitudinale* : le seuil s'abaisse puis s'élève ; la chronaxie reste inchangée pendant environ 40 minutes à 1 h. et s'élève ensuite, d'abord progressivement, puis très rapidement pour atteindre un chiffre très élevé.

2^o *Pour l'excitation transversale* : le seuil s'abaisse également d'abord et s'élève ensuite. La chronaxie, au contraire, augmente dès la 5^e minute.

Expériences du 10-11-31 :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Avant intoxication :			
Excit. long.	0,5	0,2	0,5
— trans.	2,5	0,7	2,5
+ solution d'éphédrine à 1 ‰.			
Après 5 minutes :			
Excit. long.	0,5	0,25	0,5
— trans.	2,2	1	2,2
Après 40 minutes :			
Excit. long.	0,5	0,35	0,5
— trans.	1,3	2	1,3
Après 1 h. 5 :			
Excit. long.	0,5	0,9	0,5
— trans.	1,3	2,1	1,3
Après 1 h. 25 :			
Excit. long.	0,9	1,7	0,9
— trans.	1,6	2,7	1,6

3^o Après une certaine durée de l'empoisonnement, la chronaxie longitudinale est plus considérablement modifiée que la chronaxie transversale.

1^o La chronaxie transversale après une phase d'augmentation progressive interrompt parfois sa marche croissante, son chiffre tendant à se stabiliser et parfois même à diminuer légèrement. A ce moment cependant la substitution d'une solution d'éphédrine fraîche de même concentration, à la solution qui semble ne plus agir, détermine une ascension nouvelle des deux chronaxies du cœur, comme on peut s'en rendre compte par l'expérience suivante :

Expérience du 9-11-31 :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Avant l'intoxication :			
Excit. long.	0,8	0,2	0,8
— trans.	2,2	0,8	2,2

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
+ sol. d'éphédrine à 1 ‰.			
Après 14 minutes :			
Excit. long.	0,8	0,3	0,3
— trans.	2,3	1,4	2,3
Après 44 minutes :			
Excit. long.	1,4	0,35	1,4
— trans.	2,6	3	2,6
Après 1 h. 9 :			
Excit. long.	1,3	0,45	1,3
— trans.	2,2	2 2	2,2
+ une sol. d'éphédrine fraîche à 1 ‰.			
Après 30 minutes :			
Excit. long.	3,5	5	3,7
— trans.	4,5	8	4,5

4^e Action d'une solution d'éphédrine à 1/5.000.

Etant donnée l'action intense d'une solution à 1 ‰ d'éphédrine sur le cœur de grenouille, nous avons eu recours à des solutions moins concentrées encore et entre autres à une solution à 1 pour 5.000 afin de nous rendre compte non seulement de son activité, mais afin de mieux analyser les variations des chronaxies observées avec les solutions plus concentrées.

Cette solution à 1/5.000 ne modifie pas le rythme du sinus excepté dans quelques expériences au cours desquelles elle le ralentissait très faiblement.

Le cœur change d'ailleurs beaucoup moins de teinte qu'avec les solutions étudiées précédemment. Cependant, ses caractéristiques d'excitabilité, à savoir sa rhéobase et sa chronaxie, se modifient encore.

Pour l'excitation longitudinale, la rhéobase ou bien ne change pas, ou bien, et c'est la chose la plus fréquente, s'abaisse aussi longtemps que dure l'expérience (3 h. parfois). Quant à la chronaxie, elle s'élève progressivement et rapidement après un certain temps de latence, et atteint généralement aux environs de la 50^e à la 70^e minute le double de sa valeur initiale.

Sur 8 expériences :

la chronaxie est doublée	5 fois	après	1 h. 8.
—	—	2	— 50 et 55 minutes.
—	—	1	— 35 minutes.

Pour l'excitation transversale, cette solution d'éphédrine à

1 pour 5.000 abaisse toujours la rhéobase, et cela de façon progressive pendant toute la durée de l'expérience. Pendant ce temps, la chronaxie transversale augmente et généralement entre la 10^e et la 25^e minute de l'intoxication atteint le double de sa valeur initiale.

L'augmentation de la chronaxie transversale se fait avec beaucoup moins de retard que celle de la chronaxie longitudinale (chronaxie transversale doublée entre la 10^e et la 25^e minute ; chronaxie longitudinale entre la 50^e et la 70^e minute).

Expérience du 11-11-31 :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Avant intoxication :			
Excit. long.	0,5	0,4	0,5
— trans.	2,3	1	2,3
+ solution d'éphédrine à 1 pour 5.000 :			
Après 7 minutes :			
Excit. long.	0,6	0,4	0,6
— trans.	1,9	1,7	1,9
Après 25 minutes :			
Excit. long.	0,6	0,45	0,6
— trans.	2,4	3	2,4
Après 55 minutes :			
Excit. long.	1,4	1,4	1,4
— trans.	2,2	3,2	2,3
Après 1 h. 10 :			
Excit. long.	0,6	0,5	0,6
— trans.	1,7	1,5	1,7
Après 1 h. 40 :			
Excit. long.	0,6	0,4	0,6
— trans.	1,5	1,7	1,5
Après 1 h. 55 :			
Excit. long.	0,5	0,4	0,5
— trans.	1,5	1,3	1,5

3^o Avec ces solutions diluées d'éphédrine, l'augmentation absolue des chiffres de la chronaxie longitudinale et de la transversale est moins considérable qu'avec les solutions concentrées. C'est ainsi qu'avec la solution à 1 pour 5.000 :

la chronax. longit. est doublée 7 fois sur 10 expériences :
 — — — triplée 1 fois sur 10 expériences.
 — — — quadruplée 2 fois sur 10 expériences.
 — trans. — doublée 7 fois sur 10 expériences.
 — — — triplée 2 — — —
 — — — quadruplée dans un seul cas.

Il semble que l'augmentation de la chronaxie transversale sous l'action de cette solution diluée soit d'autant plus considérable que sa chronaxie initiale est petite. Ainsi dans 3 expériences la chronaxie transversale était de 0,6 et 0,5 avant l'intoxication, et atteignit après empoisonnement les chiffres de 1,4-2,5 et 1,4, comme chiffre le plus élevé.

Dans 3 autres expériences la chronaxie de départ étant de 1 microfarad, elle atteint comme chiffre maximum 1,9-1,5, et une fois 3,2.

Tout se passe comme si ces solutions étaient trop peu actives pour augmenter une chronaxie spontanément déjà très élevée.

4^o Dix fois sur 10 expériences *l'augmentation des deux chronaxies du cœur a été transitoire*. Après avoir atteint un chiffre maximum, l'augmentation s'est arrêtée et les chiffres se sont stabilisés pour s'abaisser ensuite et tendre vers le chiffre de la chronaxie observé avant l'empoisonnement.

En voici un exemple (l'expérience du 11-11-31, page 84, en constitue un autre) :

Expérience du 18-11-31 :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Avant intoxication :			
Excit. long.	0,8	0,3	0,8
— trans.	3,4	0,6	3,4
+ solution d'éphédrine à 1 pour 5.000 :			
Après 12 minutes :			
Excit. long.	0,7	0,4	0,7
— trans.	2,6	1,3	2,6
Après 37 minutes :			
Excit. long.	0,8	0,4	0,8
— trans.	2,2	1,4	2,2
Après 2 h. 7 :			
Excit. long.	0,5	0,65	0,5
— trans.	1,3	1,1	1,3
Après 3 h. 7 :			
Excit. long.	0,5	0,55	0,5
— trans.	1,5	1,2	1,5

Cette tendance au retour vers le chiffre initial des chronaxies cardiaques, momentanément modifiées par l'empoisonnement, se remarque généralement après 1 h. à 1 h. 20 d'intoxication ; dans un seul cas elle n'est apparue qu'après deux heures d'empoisonnement.

Nous ne pouvons certifier si c'est la chronaxie longitudinale ou la transversale qui descend la première, car sur 10 expériences :

- 2 fois leur abaissement a été simultané ;
- 4 fois la chronaxie transversale diminua la première ;
- 3 fois l'abaissement de la chronaxie longitudinale précéda celui de la transversale ;
- 1 fois les deux chronaxies se maintinrent en plateau.

Dans aucun cas cependant il n'y a eu retour exact aux chiffres de chronaxie relevés avant l'empoisonnement. Généralement ils se maintiennent à un chiffre un peu supérieur à celui-là.

Ceci est particulièrement net pour la chronaxie transversale qui seulement 2 fois sur 10 expériences redescendit à son taux antérieur. Il s'agissait dans ces deux cas de cœurs ayant une chronaxie transversale déjà très élevée avant l'empoisonnement et qui se modifia peu au cours de celui-ci.

Expérience du 10-11-31 :

Avant intoxication : chron. trans. 0,9 microf.
Pendant intoxication : chiffre maximum 1,7.
Fin de l'intoxication : 0,8 microf.

Expérience du 13-11-31 :

Avant intoxication : chron. transv. 1 microf.
Pendant l'intoxication : chiffre maximum 1,5.
Fin d'intoxication 1.

Au contraire, 5 fois sur 10 expériences la chronaxie longitudinale reprit à la fin de l'intoxication une valeur à peu près égale à celle relevée avant son action.

. . .

De l'ensemble de ces expériences il nous est permis de dégager un certain nombre de faits qui tiendront lieu dès lors de conclusions :

1° L'éphédrine gauche ralentit le cœur par inhibition du sinus et cela d'autant plus vite et plus intensément que la solution est plus concentrée. Dans aucun cas nous n'avons observé sur la grenouille une dissociation totale ou partielle de l'activité des oreillettes et du ventricule.

2° Les solutions concentrées d'éphédrine (5 ‰, 2,5 ‰, 1 ‰)

décolorent le cœur de grenouille, diminuent son volume et rendent ses contractions de moins en moins visibles.

3° L'éphédrine en solution très diluée (1 pour 5.000) diminue la rhéobase du cœur mesurée par excitation longitudinale ou transversale, les solutions plus concentrées (1 ‰, 2,5 ‰) diminuent d'abord la rhéobase et l'augmentent ensuite.

Enfin avec des solutions très concentrées (5 ‰) la rhéobase augmente d'emblée.

4° Dans le cœur, l'éphédrine augmente la chronaxie transversale bien avant la chronaxie longitudinale.

Ce fait peut être mis en évidence avec les solutions très diluées à 1 pour 5 000 et même encore avec les solutions à 2,5 pour 1.000. Il est cependant moins apparent avec les solutions plus concentrées qui modifient brutalement et à peu près simultanément les deux chronaxies :

5° L'action d'une solution d'éphédrine sur le cœur est proportionnelle à sa concentration :

Avec une solution à :

5 ‰ après 2 min.	chron. long.	—	trans.	—	0,4 à 2,5.
					0,9 à 5.
2,5 ‰ après 15 min.	chron. long.	—	trans.	—	n'a pas changé.
					0,9 à 3,7.
1 ‰ après 20 min.	chron. long.	—	trans.	—	0,2 à 0,3.
					0,7 à 1,7.
1 pour 5.000 — —	— —	— —	long.	—	0,3 à 0,4.
			trans.	—	0,6 à 1,3.

6° L'augmentation de la chronaxie longitudinale et de la chronaxie transversale se produit assez brusquement, après une phase de latence au cours de laquelle elle se modifie à peine.

7° Si l'on prolonge l'action sur le cœur des solutions d'éphédrine à 5 et 10 ‰, celles-ci modifient beaucoup plus considérablement la chronaxie longitudinale que la transversale.

8° Au cours de l'empoisonnement du cœur avec les solutions diluées d'éphédrine (1 pour 5.000 et parfois 1 ‰), l'augmentation des chronaxies est *transitoire* ; celles-ci, après environ une heure, tendent vers le taux antérieur relevé avant l'action du poison.

* * *

Nous retrouvons donc sur le cœur ce que nous avons observé concernant l'action de l'éphédrine gauche sur le muscle rapide et

sur le muscle lent, à savoir : que son affinité pour un tissu est proportionnelle au taux de sa chronaxie. C'est à ce titre qu'elle agit plus précocement et à plus faible dose sur le muscle du pied de l'escargot et, comme nous venons de le voir, sur la chronaxie transversale du cœur de la grenouille, que sur celle du gastrocnémien de la grenouille et celle mesurée par excitation longitudinale au cœur.

L'éphédrine possède à ce point de vue une action comparable à celle que M^{me} Lapicque et M^{lle} Veil ont mise en évidence pour l'atropine. Comme celle-ci d'ailleurs elle augmente plus considérablement la chronaxie longitudinale que la chronaxie transversale à la fin d'un empoisonnement prolongé pendant un temps assez long. Cet effet peut s'obtenir dès le début de l'empoisonnement si l'on a recours à des solutions très concentrées.

Enfin chose intéressante et que nous avons d'ailleurs remarquée également au cours d'un certain nombre d'expériences faites sur le cœur avec l'atropine, l'empoisonnement avec des solutions très diluées d'éphédrine est transitoire. Après une phase d'augmentation, les chronaxies tendent à redescendre vers le chiffre relevé avant l'action de ce poison, quoique le bain toxique soit maintenu.

C'est sur ce dernier point que nous insisterons maintenant.

Mais avant de le faire, il nous est permis de tirer, des expériences avec l'éphédrine exposées jusqu'ici, des conclusions précises sur la nature exacte de la chronaxie longitudinale et de la chronaxie transversale du cœur.

Elles viennent confirmer celles que nous avaient déjà fait prévoir nos expériences avec d'autres poisons et nos mesures comparatives de la chronaxie transversale et du faisceau de Gaskell directement excité.

En effet, la chronaxie transversale se comporte vis-à-vis de l'éphédrine exactement comme le muscle lent à grande chronaxie et la chronaxie longitudinale comme un muscle rapide à petite chronaxie.

Nous obtenons ainsi par une voie plus générale la démonstration que les deux chronaxies cardiaques mesurées par notre méthode correspondent bien à deux tissus physiologiquement distincts. Ces deux tissus dans le cœur, nous les connaissons, ce sont d'une part le myocarde auquel correspond la petite chronaxie longitudinale et d'autre part le tissu autonome (f. de Gaskell-

His, etc...) dont la grande chronaxie transversale constitue la caractéristique d'excitabilité.

La nature des deux chronaxies du cœur mesurées par notre méthode étant démontrée, dorénavant nous remplacerons les termes de chronaxie longitudinale et transversale respectivement par ceux de chronaxie myocardique et chronaxie du tissu autonome, ou emploierons ces appellations synonymes indifféremment l'une pour l'autre.

*
* *

POUR QUELLE RAISON LES CHRONAXIES MYOCARDIQUE ET GASKELLIENNE S'ABAISSENT-ELLES AU COURS DES INTOXICATIONS AVEC UNE SOLUTION DILUÉE D'ÉPHÉDRINE, APRÈS AVOIR ÉTÉ TRANSITOIREMENT AUGMENTÉES ?

Trois éventualités pourraient en fournir l'explication : ou bien ces solutions diluées sont détruites par le cœur qui, après l'avoir fixée, détruit l'éphédrine, ou bien l'éphédrine se détruit spontanément à l'air ou bien encore il y a accoutumance du cœur au poison. Nous avons envisagé successivement ces trois hypothèses quoique la seconde soit *a priori* peu probable si l'on s'en réfère aux travaux de Kreitmair et de Chen, démontrant que l'éphédrine est un corps peu oxydable, très stable en solution et conservant indéfiniment ses propriétés

Nous avons vu cependant qu'Inouye en 1887 avait signalé, avec des preuves à l'appui, qu'une solution d'éphédrine perdait de jour en jour de son effet mydriatique pour devenir inactive aux environs du 40^e jour.

Nous avons fait 3 séries d'expériences :

D'une part nous avons exposé à l'air et à la lumière pendant un certain nombre de jours, une solution d'éphédrine et avons expérimenté ensuite son action sur le cœur et sur le muscle gastrocnémien de la grenouille.

D'autre part, nous avons repris la solution diluée d'éphédrine qui semblait être devenue inactive sur le cœur qu'elle baignait, puisque les chronaxies tendaient vers leur chiffre antérieur à l'intoxication et nous l'avons fait agir sur un cœur nouveau et ainsi jusqu'à douze fois de suite.

Enfin, sur ces cœurs apparemment accoutumés à la solution à

1 pour 5.000 nous avons fait agir une solution fraîche de même concentration ou une solution plus concentrée.

1° Y a-t-il accoutumance du cœur au poison ?

Il est une chose bien connue pour l'éphédrine, c'est qu'en répétant chez le chien à un intervalle suffisamment long, pour éviter la sommation, des injections intraveineuses de cet alcaloïde, son action sur la tension artérielle par exemple, pour des doses égales devient de moins en moins efficace, alors que d'autres produits sympathico-mimétiques comme l'adrénaline sont encore actifs. C'est ce que Chen et Meek ont appelé « transient tolerance ».

Peut-on assimiler l'observation de ces auteurs à la tendance que manifestent les deux chronaxies du cœur de la grenouille plongé à demeure dans une solution de 1/5.000, à redescendre vers leur taux antérieur à l'empoisonnement ?

Nous ne le pensons pas car, comme nous l'avons vu en rappelant les propriétés pharmacodynamiques de l'éphédrine, son action *in vivo* est complexe, des facteurs de méiopragie cardiaque d'origine toxique peuvent simuler l'accoutumance des vasomoteurs à ce poison.

Bien plus, l'accoutumance existe lorsqu'un tissu parvient à détruire telle dose de poison à laquelle il reste dorénavant insensible, à la condition qu'on ne la dépasse pas. Or, ce que nous observons, c'est une désintoxication partielle laissant cependant le cœur aussi sensible qu'avant à une solution fraîche d'éphédrine de même concentration, comme le montre l'expérience suivante :

Expérience du 20-11-31 :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase
Avant l'intoxication :			
Excit. long.	0,4	0,3	0,4
— trans.	2,6	0,6	2,6
+ solution d'éphédrine à 1 / 5.000 (sol. fraîche).			
Après 12 minutes :			
Excit. long.	0,6	0,4	0,6
— trans.	2,6	1,4	2,6
Après 27 minutes :			
Excit. long.	0,6	0,4	0,6
— trans.	2,2	2	2,1

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Après 47 minutes :			
Excit. long.	0,4	0,5	0,4
— trans.	1,5	2,5	1,5
Après 1 h. 42 :			
Excit. long.	0,3	0,4	0,3
— trans.	1,4	1,6	1,4
+ solution fraîche d'éphé- drine à 1 /5.000.			
Après 20 minutes d'intoxication :			
Excit. long.	0,3	0,5	0,3
— trans.	1,2	3	1,2
Après 50 minutes :			
Excit. long.	0,3	0,3	0,3
— trans.	1,3	1,2	1,3

La solution fraîche substituée dans cette expérience à la solution devenue apparemment inactive sur la chronaxie du cœur perd également après 50 minutes son pouvoir d'augmenter de façon progressive les chronaxies. Si au lieu d'employer une solution de même concentration on remplace la solution devenue inactive par une solution plus concentrée ou si l'on ajoute à celle-là quelques cmc. d'une solution fraîche plus concentrée, l'augmentation des chronaxies reprend sa marche progressivement croissante.

Expérience du 20-11-31 :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Avant l'intoxication :			
Excit. long.	0,5	0,25	0,5
— trans.	2,4	0,5	2,4
+ solution fraîche à 1/5.000 d'éphédrine.			
Après 1 h. 17 d'intoxication :			
Excit. long.	0,5	0,3	0,5
— trans.	1,5	0,8	1,5
+ 3 cmc. d'une solution fraîche à 2,5 ‰ ajoutés dans le bain (25 cmc.) de la solution à 1 /5.000 qui avait agi jusque-là.			
Après 20 minutes :			
Excit. long.	0,6	0,4	0,6
— trans.	1,6	1	1,6
Après 1 h. 20 :			
Excit. long.	0,4	0,6	0,4
— trans.	1,2	1,4	1,2

Le phénomène de chute des chronaxies après 1 h. d'intoxication ne s'observe d'ailleurs jamais avec les solutions très concentrées (5 et 2,5 ‰) et s'ébauche à peine dans certaines expériences faites avec les solutions à 1 ‰.

On pourrait donc conclure de ces observations que le cœur détruit en partie l'éphédrine puisée dans le bain. En perdant une partie de son produit actif, une solution naturellement déjà très diluée cesse d'agir sans doute sur les chronaxies du cœur. Au contraire, si on lui substitue alors une solution fraîche de même concentration ou des solutions plus concentrées, celles-ci apportent la quantité nécessaire de produit actif pour augmenter à nouveau le chiffre abaissé des chronaxies, et si elles sont très concentrées elles les augmenteront d'une façon progressive, les quantités fixées et détruites par le cœur étant négligeables vis-à-vis de la concentration totale de la solution.

Il s'agirait donc moins dans ces conditions d'une accoutumance du cœur à la solution diluée d'éphédrine que d'une diminution, par destruction, de l'activité de cette solution faible employée.

2° Y a-t-il en réalité diminution de l'activité d'une solution d'éphédrine à 1 pour 5.000 ayant agi préalablement sur un autre cœur ?

Il était facile de s'en rendre compte en expérimentant cette solution usagée, ayant perdu apparemment une partie de son activité, sur le cœur d'une nouvelle grenouille et de la dégrader ainsi, si possible jusqu'à inactivité totale, en la passant successivement sur plusieurs cœurs.

Rœthlin et Orliano ont procédé de cette manière pour doser la quantité d'un glycoside cardioactif fixé par le cœur : le scillairène. Celui-ci ajouté, à une concentration connue, au liquide de perfusion d'un cœur de grenouille, l'arrête. En employant une solution dont la concentration dépasse la concentration limite nécessaire pour arrêter le cœur, et en faisant passer successivement celle-ci au travers d'un certain nombre de cœurs, il viendra un moment où cette solution sera inactive.

En divisant la quantité totale du glucoside en solution au départ, par le nombre des cœurs qu'il a fallu pour épuiser son action, on connaît la quantité de substance cardioactive fixée par chacun d'entre eux.

Nous avons eu recours à ce procédé dit *de passage*, non pas pour doser la quantité d'éphédrine fixée par le cœur, mais

afin de nous rendre compte si celui-ci fixait et détruisait réellement une certaine quantité d'alcaloïde, ce qui expliquerait l'atténuation de l'activité de la solution.

Nous faisons par conséquent baigner un cœur de grenouille (avec ces 3 électrodes mises en place) dans une solution à 1/5.000 d'éphédrine jusqu'à ce que ses deux chronaxies après la phase d'augmentation transitoire soient revenues à un chiffre voisin de celui du départ et s'y maintiennent. Nous remplaçons alors ce premier cœur par un deuxième, fraîchement isolé, et nous suivions de nouveau sur celui-ci l'action sur ses deux chronaxies de cette solution qui venait de servir pour le cœur précédent. Nous répétions cette manœuvre sur un troisième cœur et ainsi jusqu'à 12 fois, en laissant la solution en contact avec chacun d'eux environ une heure et demie à deux heures, c'est-à-dire le temps qu'il fallait habituellement pour voir les deux chronaxies, transitoirement augmentées, diminuer à nouveau.

Voici ce que nous avons observé :

Les solutions d'éphédrine usagées et devenues apparemment inactives sur les chronaxies cardiaques, modifient encore les chronaxies d'un nouveau cœur, mais il s'est introduit quelques divergences dans l'allure générale de ces modifications :

1^o Alors que la solution fraîche d'éphédrine à 1/5.000 abaisse la rhéobase mesurée par excitation longitudinale et par excitation transversale, ou la laisse au moins inchangée, celle-ci avec les solutions usagées s'élève progressivement et considérablement aussi longtemps que dure l'expérience. Ce fait s'observe avec une netteté croissante dans les dernières expériences d'une série continue de 12 cœurs, soumis successivement à la même solution ;

2^o Alors qu'avec une solution fraîche d'éphédrine à 1/5.000 la chronaxie longitudinale n'est généralement doublée qu'après une heure, elle l'est déjà après 15 à 35 minutes avec une solution usagée.

Les chiffres les plus forts de chronaxie longitudinale s'observent dans les dernières expériences d'une série de 12 cœurs successifs soumis à la même solution.

Il y a donc un rapport certain entre la propriété de solutions usagées d'augmenter la chronaxie longitudinale du cœur et la durée de leur emploi.

Expérience du 18-11-31 :

Solution fraîche d'éphédrine à 1/5.000.

1 ^{er} cœur :	La chronaxie longitudinale	0,3	atteint comme chiffre maximum	0,6
2 ^e —	—	0,25	—	0,85
3 ^e —	—	0,25	—	0,6
6 ^e —	—	0,35	—	1,4
8 ^e —	—	0,25	—	1,4
10 ^e —	—	0,4	—	1,2

3^o Dans les expériences faites avec une solution usagée, la chronaxie transversale augmente et atteint son chiffre maximum, à peu près dans le même délai qu'avec une solution fraîche, mais le *chiffre maximum est généralement moins élevé* qu'avec une solution fraîche. Ainsi avec une solution *fraîche* la chronaxie transversale est doublée 7 fois sur 10 expériences (70 %). 2 fois triplée, 1 fois quadruplée.

Avec les solutions *usagées* elle est doublée 9 fois sur 19 (42 %), 1 fois triplée, 9 fois elle *reste inchangée ou est seulement multipliée par 0,5*.

4^o Alors que dans les expériences faites avec une solution fraîche d'éphédrine à 1/5.000, après 1 heure à 1 h. 20 la chronaxie longitudinale six fois sur dix descend au taux antérieur à l'intoxication, dans les expériences faites avec une solution d'éphédrine ayant servi plusieurs fois :

a) *Deux fois* la *tendance à diminuer* de cette chronaxie après une certaine durée de l'empoisonnement est à *peine ébauchée* et disparaît aussitôt pour faire place à une augmentation croissante.

b) *Trois fois* cette tendance à diminuer de la chronaxie longitudinale est plus *franche*, mais le chiffre atteint reste toujours très supérieur à celui relevé avant l'empoisonnement :

2 fois 0,5 au lieu de 0,25 chiffre de départ ;
1 — 0,8 — 0,35 —

c) *Dans deux* expériences la chronaxie longitudinale ne s'abaisse pas.

d) *Trois fois* l'augmentation de chronaxie croît progressivement aussi longtemps que le poison reste en contact avec le cœur.

Cette action progressive d'une solution d'éphédrine usagée à 1/5.000 sur la chronaxie longitudinale apparaît d'autant plus nettement que le nombre d'expériences faites avec la même solution est grand.

Quant à la chronaxie transversale, celle-ci ne tend à diminuer

que trois fois sur 10 expériences, mais jamais dans les dernières expériences d'une série de 12 cœurs soumis successivement à la même solution (dans les 3 expériences où la tendance à la diminution s'est observée, la chronaxie transversale descend une fois de 1,4 à 1,2, une autre fois de 1,2 à 1, dans la troisième de 1,9 à 1,2).

Dans toutes les expériences faites avec les solutions fraîches, ce retour vers le taux initial est au contraire franc et constant.

*
* *

Ces observations nous permettent de dégager un certain nombre de faits concernant l'action des solutions usagées d'éphédrine à 1/5.000 sur les chronaxies du cœur.

1° La solution d'éphédrine par le passage sur plusieurs cœurs, tout en ne perdant pas entièrement ses propriétés, devient cependant moins active si l'on en juge par le chiffre maximum d'augmentation de la *chronaxie transversale* du cœur.

2° Cette solution acquiert toutefois une propriété nouvelle, celle d'augmenter *plus rapidement* et *plus considérablement* qu'une solution fraîche la chronaxie longitudinale et de le faire de façon progressive.

Par cette nouvelle propriété son action s'oppose entièrement à celle d'une solution fraîche à 1/5.000 d'éphédrine dont l'action prédomine sur la chronaxie transversale tout en étant passagère puisqu'environ après une heure les chronaxies tendent vers leur taux antérieur à l'empoisonnement. Il semble qu'il s'agisse d'une toxicité nouvelle acquise par la solution, toxicité moins sélective que celle de l'éphédrine, frappant d'abord la plus petite chronaxie puis la plus grande.

Expérience du 26-11-31 :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Excit. long.	0,5	0,4	0,5
— trans.	2,5	0,8	2,5
+ solution à 1/5.000 d'éphédrine servant pour la 11 ^e fois.			
Après 20 minutes :			
Excit. long.	2,2	1,2	2,2
— trans.	4,6	0,9	4,6

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Après 40 minutes :			
Excit. long.	2,4	1,1	2,4
— trans.	4,3	1,7	4,3
Après 1 h. 20 :			
Excit. long.	1,6	0,9	1,6
— trans.	4,3	1,8	4,3

* .

L'atténuation d'une part de l'activité, au point de vue de son affinité pour la plus grande chronaxie du cœur, d'une solution d'éphédrine par le passage sur plusieurs cœurs, et d'autre part l'acquisition par celle-ci d'une propriété nouvelle, moins sélective et frappant à la fois les deux chronaxies cardiaques, résultent elles de son simple contact avec le cœur, ou bien sont-elles l'expression du vieillissement de cette solution, c'est-à-dire de son altération au contact de l'air ?

Nous répondrons à ces deux questions dans le paragraphe suivant.

3° Une solution d'éphédrine s'altère-t-elle au contact de l'air ?

On pourrait répondre à première vue par l'affirmative, puisqu'une solution à 1 % d'éphédrine conservée pendant 15 jours à la lumière et à l'air, comme nous l'avons déjà fait remarquer, perd une partie de son activité et agit comme une solution plus diluée sur le muscle gastrocnémien et le nerf sciatique de la grenouille (p. 74, schéma C).

Ce point méritait cependant d'être vérifié.

Nous avons pour cela exposé à l'air libre, à la température du laboratoire, dans une boîte de Pétri, la solution à 1/5.000. Nous la laissons ainsi pendant 4 à 8 jours à l'air, puis avant de l'employer nous la ramenons avec une solution physiologique à son volume initial. Voici ce que nous avons remarqué en la faisant agir sur le cœur de la grenouille :

a) Les rhéobases s'élèvent progressivement pendant toute la durée de l'expérience tant pour l'excitation longitudinale que pour la transversale ;

b) La chronaxie longitudinale augmente également de manière progressive et atteint le double de sa valeur, soit avant la chronaxie transversale, soit au moins en même temps qu'elle ;

c) Elle agit sur la chronaxie transversale qu'elle augmente, comme une solution fraîche à 1/5.000 ;

d) La tendance, observée à la fin des expériences faites avec les solutions *fraîches* à 1/5.000, qu'offrent les deux chiffres de la chronaxie à retourner vers leur taux initial, est avec ces solutions vieillies à l'air à peine ébauchée pour la chronaxie transversale et fait défaut pour la chronaxie longitudinale. Le contact avec l'air libre pendant 5 jours d'une solution d'éphédrine à 1/5.000 n'atténue par conséquent pas, en un laps de temps aussi court, son activité sur la chronaxie du cœur et principalement sur la chronaxie transversale, mais elle lui donne une autre propriété, à savoir celle d'agir plus rapidement et plus profondément sur la chronaxie longitudinale.

A l'inverse d'une solution mise successivement en contact avec plusieurs cœurs, la solution exposée 5 à 6 jours à l'air semble ne pas avoir perdu son activité.

C'est donc probablement le cœur lui-même qui dans ce premier cas fixait l'éphédrine et atténuait son activité.

Cependant, dans l'un et l'autre cas leur pouvoir de modifier la chronaxie longitudinale est renforcé.

Cette nouvelle propriété se met parfaitement en évidence par l'étude comparative de l'action sur un muscle strié banal, tel le gastrocnémien de la grenouille, d'une solution à 1/5.000 fraîchement préparée et d'une solution exposée à l'air mais ayant en outre servi plusieurs fois à intoxiquer des cœurs de grenouille.

Expérience sur le gastrocnémien de grenouille.

La solution *fraîche* à 1/5.000 d'éphédrine ne modifie ni la rhéobase ni la chronaxie de ce muscle après 1 h. 1/2. Une solution *vieillie* et *usagée* les augmente au contraire déjà à la dixième minute de son contact et progressivement de plus en plus considérablement pendant toute la durée de l'expérience.

Expérience comparative avec une solution fraîche et une solution vieillie sur le gastrocnémien de la grenouille :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
1° Avant intoxication :	0,5	0,10	0,6
+ solution <i>fraîche</i>			
à 1/5000 d'éphédrine.			
Après 10 minutes :	0,5	0,12	0,5
Après 40 — :	0,5	0,12	0,5
Après 1 h. 25 :	0,5	0,12	0,5
2° Avant intoxication :	0,4	0,05	0,4
+ solution d'éphédrine à 1/5.000 <i>vieillie</i> pendant 5 jours et ayant en outre déjà agi sur un cœur.			

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Après 10 minutes :	0,5	0,15	0,5
Après 40 —	0,6	0,15	0,6
Après 1 h. 35 —	0,6	0,19	0,6

Il ne nous semble dès lors pas douteux qu'une solution d'éphédrine à 1/5.000 exposée à l'air, en contact ou non avec le cœur, acquiert la propriété d'agir aussi rapidement sinon plus rapidement sur le muscle rapide que sur le muscle lent. Cependant une exposition aussi brève à l'air libre (4 à 5 jours) est insuffisante pour détruire son principe actif, dont l'affinité pour le muscle lent est bien connue.

Il semble que ce ne soit qu'après un délai plus long, au moins quinze jours, qu'on puisse se rendre compte de l'atténuation de l'activité caractéristique d'une solution d'éphédrine ainsi que nous l'avons fait remarquer dans les expériences faites sur le nerf sciatique et le muscle gastrocnémien de la grenouille.

Si l'éphédrine n'est pas détruite dans un court espace de temps, elle ne le sera pas dans l'espace d'une expérience, par le simple contact de cette solution avec l'air libre. Cette explication ne peut par conséquent justifier l'abaissement des chronaxies du cœur après environ 1 heure d'intoxication avec une solution fraîche à 1/5.000. C'est donc que le cœur fixe l'éphédrine et la détruit *in loco*. La solution déjà très diluée (1/5.000) perd dès lors de son activité ; elle n'est plus assez efficace pour intoxiquer davantage le cœur et augmenter de manière progressive les chiffres de ses chronaxies. Ceux-ci s'abaissent sans toutefois retrouver leur taux normal.

Si l'on fait agir cette solution, dont l'activité est diminuée, sur un cœur nouveau à chronaxie peu élevée, celle-ci s'élève d'autant moins considérablement que la solution a été employée un plus grand nombre de fois.

Toutefois cette dégradation de son activité avec le nombre croissant des passages peut être en partie masquée par l'effet brutal et global sur les deux chronaxies du cœur, de la propriété toxique nouvelle acquise par ces solutions exposées à l'air.

*
* *

Les faits que nous venons de signaler ne s'observent évidemment qu'avec des solutions très diluées, c'est-à-dire avec des solutions dont la concentration est voisine de la concentration minima nécessaire pour modifier les chronaxies du cœur, la

quantité d'éphédrine fixée par un cœur de grenouille étant forcément très petite et ne pouvant se faire sentir sur des solutions concentrées. Celles-ci conservent toujours assez de substance dissoute pour intoxiquer sans cesse davantage le cœur et imprimer à l'évolution croissante de ces chronaxies une marche progressive.

*
* *

β) ACTION DE L'ÉPHÉDRINE GAUCHE SUR LE CŒUR DU CHIEN.

A notre connaissance personne jusqu'ici n'a tenté de suivre *in situ* chez le mammifère, parallèlement aux effets pharmacodynamiques généraux d'un corps, son action sur la chronaxie du muscle banal et du tissu autonome du cœur, sinon avec des techniques extrêmement traumatisantes (méthode du cœur ouvert, pince placée à travers l'auricule et la cloison sur le faisceau de His-Tawara). En possession d'une nouvelle technique moins brutale, il était dès lors intéressant de l'appliquer sur le cœur du chien et de vérifier les résultats obtenus déjà sur le cœur de la grenouille.

Nous avons, au début de ce travail, démontré l'existence sur le cœur du chien d'une petite et d'une grande chronaxie, suivant la position des électrodes. Ce fait étant acquis, et sa technique précisée, nous n'y reviendrons plus ici. Nous étudierons donc d'emblée l'action de l'éphédrine basique gauche sur le cœur *in situ* de 42 chiens. Pour des raisons de commodité nous avons choisi de préférence des chiens de petite taille, jeunes et robustes, pesant entre 5 et 7 kilos. Tous ont été morphinés (3/4 cgr. par kilo) et ensuite chloralosés (injection intraveineuse de chloralosane R. A. L. 5 à 10 cgr. par kilo). Dans les expériences les plus longues (4 à 8 heures), nous avons renouvelé au cours de celles-ci l'injection de chloralosane.

L'animal est placé sur le dos, la trachée reliée à l'aide d'une canule à la soufflerie de l'appareil à respiration artificielle. L'incision cutanée faite sur la ligne sternale médiane, réunissant l'espace sterno-claviculaire à l'appendice xyphoïde, met à nu le sternum. Celui-ci est sectionné de bas en haut, sur sa ligne médiane, à l'aide d'un costotome, puis ses deux moitiés sont largement écartées et maintenues par un robuste écarteur à glissière. L'hémorragie, avec une incision bien faite, est négligeable et la voie d'accès sur le cœur spacieuse.

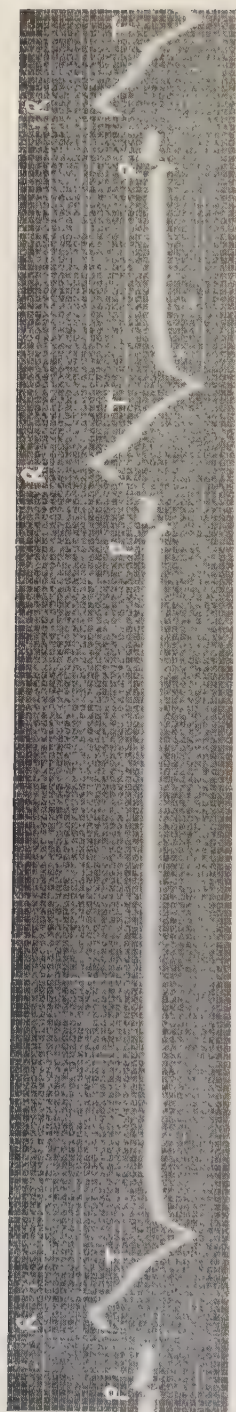


FIG. 1. — Bradycardie sinusale consécutive à la 1^{re} injection intraveineuse de 10 centigr. d'éphédrine.

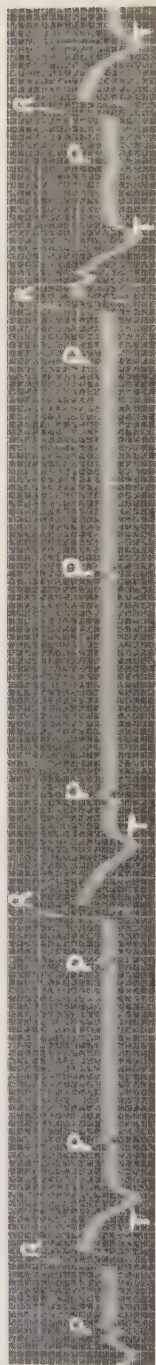


FIG. 2. — Cœur *in situ* du chien à vagues non coupés. Dissociation auriculo-ventriculaire complète consécutive à la 1^{re} injection d'éphédrine (10 centigr.). La section bilatérale des vagues a rétabli immédiatement le rythme sinusal.

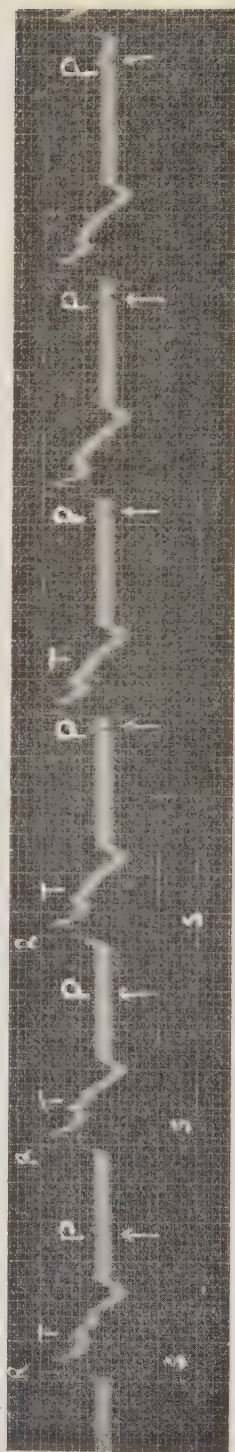


FIG. 3. — Dissociation isorythmique auriculo-ventriculaire consécutive à la 1^{re} injection de 10 centigr. d'éphédrine. Complexes auriculaires P, en nombre égal aux complexes ventriculaires R, S, mais interférant à des moments différents avec eux.

Le péricarde est incisé aux ciseaux dans la région apexienne du cœur et fendu jusqu'à son insertion autour des vaisseaux de la base ; deux incisions transversales dirigées l'une vers le bord gauche, l'autre vers le bord droit du cœur et prolongées jusqu'au hile pulmonaire en coupant les nerfs phréniques, libèrent entièrement les oreillettes et les ventricules.

Les trois électrodes d'excitation pour les mesures de la chronaxie sont alors mises en place suivant la méthode décrite au début de ce mémoire (page 28).

Pour ces mesures chronaximétriques nous avons employé : une source d'énergie de 20 volts, débités par un groupe de cinq accumulateurs, un réducteur de potentiel à contact tournant de Lapicque, un jeu de condensateurs de 0,001 microfarad à dix microfarads et un shunt de 3.000 ohms.

L'éphédrine, mise en solution dans du sérum salé à 8 ‰, était conservée au maximum quinze jours, excepté dans quelques expériences ayant pour but de rechercher l'action du vieillissement sur la toxicité de cet alcaloïde. Toutes nos expériences ont été faites avec une solution d'éphédrine à 5 %, injectée dans la veine saphène externe. Nous avons injecté parfois des doses massives de 20 et 30 cgr. d'éphédrine, mais en général, seulement 5 à 10 cgr. à la fois, dose que nous répétions ensuite un nombre plus ou moins grand de fois suivant la résistance de l'animal (1).

Nous n'avons pas eu recours à des doses plus faibles pour la simple raison que ces dernières produisaient une modification faible et progressive des chronaxies, encore fallait-il les répéter plusieurs fois.

Ces injections successives ont été faites à dix minutes d'intervalle au moins et seulement après que le cœur paraissait être remis de l'injection précédente. En opérant de cette manière nous avons pu injecter à plusieurs animaux deux et trois grammes d'éphédrine sans tuer le cœur par fibrillation ventriculaire. Nous pouvions dans ces conditions suivre son intoxication pendant plusieurs heures et observer les variations parallèles de sa chronaxie.

Les troubles du rythme survenus au cours de ces expériences ont été contrôlés électro-cardiographiquement à l'aide du galva-

(1) La dose de 5 à 10 cgr. injectée par voie intraveineuse à un chien de 5 à 7 kilos, correspond à environ 1 à 2 cgr. d'alcaloïde par kilo de poids du corps, c'est-à-dire à une dose faible (Clerc, Merk, etc...).



Fig. 4. — A. Fibrillation auriculaire avec rythme ventriculaire lent, régulier, consécutive à la 1^{re} injection de 10 centigr. d'éphédrine chez un chien à vagues non coupés. — B. Reprise du rythme sinusal après section bilatérale des X.

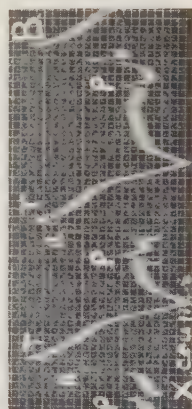


Fig. 5. — A. Tachysystolie auriculaire (flutter) avec rythme ventriculaire moins rapide mais irrégulier, consécutive à la 1^{re} injection de 10 centigr. d'éphédrine chez un chien à vagues non coupés. — B. Reprise du rythme sinusal après vagotomie bilatérale.

nomètre à corde (modèle Bull-Boulitte). L'électrocardiogramme a été directement dérivé de la surface du cœur à l'aide de deux fines pincettes en argent chloruré dont l'une était fixée à la pointe du cœur, l'autre à la pointe de l'auricule droit. Cette dérivation pointe-base était conservée pendant toute la durée de l'expérience. Nous étalonnions sur résistance fixe la corde du galvanomètre de telle sorte qu'un millivolt la déplaçait d'un centimètre.

Le temps a été inscrit par interruption périodique du faisceau lumineux de l'électrocardiographe par une roue dentée. Sur nos tracés électrocardiographiques un grand carré correspond au dixième de seconde, chaque petit carré vaut deux centièmes de seconde.

I. ACTION GÉNÉRALE DE L'ÉPHÉDRINE SUR LE CŒUR DU CHIEN.

a) *Doses massives* :

L'injection à un chien robuste de six kilos, d'une dose de 40 cgr. d'éphédrine, *en l'espace de 10 minutes* détermine une bradycardie considérable (10 à 20 pulsations à la minute) suivie d'une dissociation auriculo-ventriculaire avec dilatation considérable de toutes les cavités cardiaques. Aussitôt après les ventricules se mettent à fibriller, le sinus continuant à battre parfois pendant quelques minutes encore (exp. 9-3-32, 16-3-32, 14-4-32).

La section des deux vagues au cou reste sans effet sur cette fibrillation ventriculaire terminale et sur les accidents qui la précèdent.

Les doses massives (40 et 50 cgr.) injectées *en une seule fois* déterminent les mêmes accidents, même après vagotomie double préalable (exp. 31-1-32, 17-2-32), que l'animal soit neuf ou qu'il ait déjà reçu antérieurement plusieurs injections espacées d'éphédrine (exp. 22-6-32).

b) *Doses faibles répétées.*

Dans la plupart de nos expériences nous avons commencé par injecter comme première dose 5 à 10 cgr. d'éphédrine. Nous la renouvelons ensuite un nombre plus ou moins grand de fois jusqu'à la mort du cœur par fibrillation.

La première dose de 10 cgr. chez un animal neuf à vagues intacts détermine toujours et immédiatement une forte bradycardie d'origine sinusale (fig. 1) et souvent une bradycardie par dissociation auriculo-ventriculaire (fig. 2 et 3).

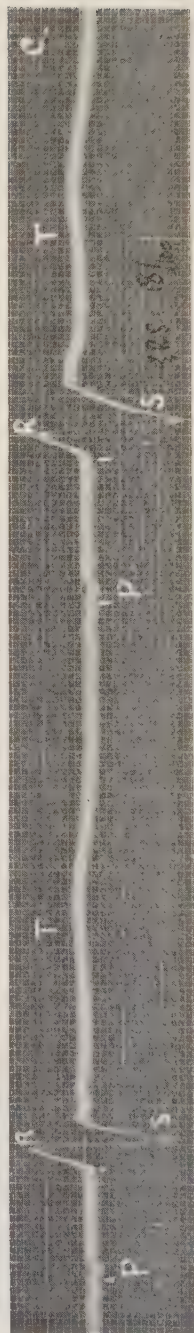
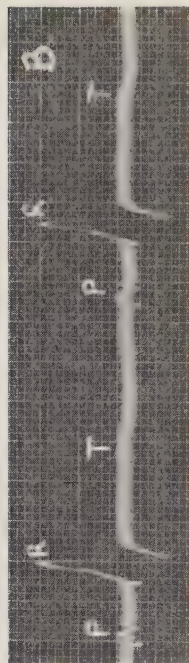


FIG. 6. — Intoxication par l'éphédrine du cœur *in situ* du chien à vagues coupées. — A. Tracé témoin. P. R. 10 100 de sec. — B. Après 1 heure d'intoxication par doses répétées de 10 centigr. d'éphédrine : P. R. 16 100 sec. — C. Quelques moments avant la dissociation P. R. 36 100 sec. — D. Dissociation agonique avec complexes auriculaires P en nombre inférieur aux complexes ventriculaires très atypiques.

Le ventricule bat en général dans ce cas, sur un rythme lent, régulier ou non, voisin de 30 pulsations à la minute, l'oreillette de son côté conservant un rythme plus rapide aux environs de 80.

Dans certains cas cette dernière s'accélère considérablement sans que le ventricule la suive, donnant ainsi le tracé de la tachysystolie auriculaire (Flutter, fig. 4). Exceptionnellement enfin l'oreillette fibrille (fig. 5).

Ce que nous venons de dire pour l'oreillette nous pouvons le répéter pour les ventricules. Il nous est arrivé d'observer des dissociations auriculo-ventriculaires avec rythme idioventriculaire tellement accéléré, qu'il équivalait le rythme autonome des oreillettes réalisant ainsi ce que Gallavardin appelle une dissociation isorythmique auriculo-ventriculaire (1) (2^e partie, fig. 8). Celle-ci est cependant peu fréquente au cours des blocs consécutifs à la première injection d'éphédrine, elle est pratiquement constante, comme nous le verrons plus loin, au cours des blocs toxiques, et surtout au cours de ceux déterminés par l'ouabaïne.

Pendant ces divers troubles de la conduction, toutes les cavités cardiaques et principalement les ventricules sont dilatés à l'extrême. Leurs contractions, quoique rares, sont très énergiques et même brutales. Très fréquemment des extra-systoles de types divers viennent se greffer sur ces rythmes anormaux.

Une très forte hypertension artérielle accompagne ces manifestations cardiaques et les précède même. Elle fait saigner les capillaires et artérioles endommagées au cours de la préparation de l'expérience, de telle sorte que très rapidement après cette première dose d'éphédrine le champ opératoire saigne en nappe.

La section du seul vague droit reste généralement sans effet sur ces diverses manifestations cardiaques. Une seule fois (exp. 23-6-22) elle transforma un bloc total en bloc partiel 2/1, 3/1.

Dans toutes nos expériences la section bilatérale des deux pneumogastriques a immédiatement supprimé toutes les manifestations cardiaques décrites ci-dessus. On voit aussitôt alors le cœur prendre un rythme sinusal très rapide et régulier (fig. 4 B et 5 B) et retourner à son volume initial. Il paraît même être hypertonique, si l'on en juge par la réduction parfois importante de sa masse.

Cette tachycardie régulière d'origine sinusale se produit d'em-

(1) Bloc par interférence de Mobitz.

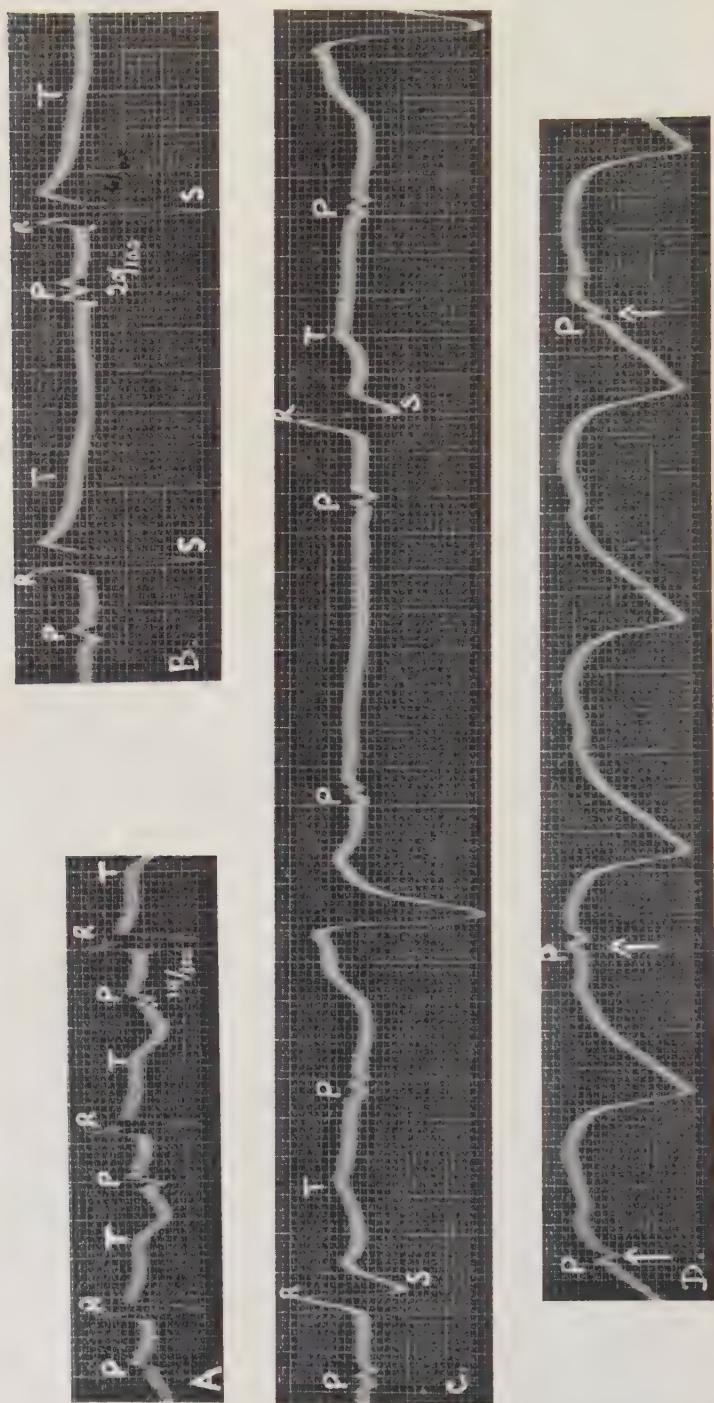


Fig. 7. - Intoxication par l'éphédrine du cœur *in situ* du chien à vagues sectionnées. Injections répétées de 10 centigr. A. Trace témoin P. R. : 14 100 sec. — B. 5 minutes plus tard, P. R. 19 à 20 100 sec — C. Bloc auriculo-ventriculaire avec complexes auriculaires P en nombre à peine supérieur à celui des complexes ventriculaires Q. R. S. très élargis et épaissis. Bigéminisme extrasystolique, cœur très dilaté. — D. Trace prise immédiatement avant la fibrillation, complexes auriculaires P en nombre inférieur aux complexes ventriculaires atypiques.

blée sans bradycardie (sinusale ou par dissociation) dès la première injection d'éphédrine, si l'on a pris soin de sectionner préalablement les deux nerfs vagues au cou, et cela malgré une hypertension éphédrinique manifeste (exp. 17-1-32 ; 21 et 23 et 26-1-32).

Cette hypertension nous semble donc être la cause de la bradycardie et des troubles du rythme que nous venons d'énumérer. Elle agirait de manière réflexe en empruntant la voie des deux pneumogastriques.

Les injections ultérieures d'éphédrine à la même dose de 10 centigrammes déterminent encore malgré la vagotomie bilatérale un léger ralentissement du cœur. Cette bradycardie sinusale est transitoire et fait place après quelques secondes à une légère tachycardie, à moins que le rythme ne reprenne son taux antérieur. La légère dilatation ventriculaire qui elle aussi accompagne chaque injection est également passagère. Bradycardie et distension ventriculaire sont transitoires à condition de ne pas renouveler la dose d'alkaloïde avant au moins une dizaine de minutes, sans cela on obtiendrait par addition les effets d'une dose massive.

Ces injections suffisamment espacées d'éphédrine altèrent profondément la conduction auriculo-ventriculaire. Elles commencent par allonger progressivement le temps de conduction (espace P. R. de l'E. Q. G., fig. 6 et 7) jusqu'à déterminer une dissociation auriculo-ventriculaire complète. Mais à l'inverse de la dissociation réflexe à l'excitation pneumogastrique observée à la suite de la première injection d'éphédrine, elle reste insensible à la section des deux vagues. Elle précède en outre immédiatement la fibrillation ventriculaire.

Ce bloc toxique préterminal présente cependant encore quelques autres particularités : les contractions auriculaires sont moins nombreuses qu'au cours du bloc réflexe. Elles peuvent être en nombre égal à celles des ventricules, réalisant ainsi une dissociation iso-rythmique.

Leur nombre se réduira (fig. 6 D, 7 C) plus rapidement au cours de l'intoxication que celui des contractions ventriculaires qui restent dès lors en nombre supérieur à elles (1).

Les contractions ventriculaires prennent l'aspect reptatoire

(1) P. N. Deschamps a signalé le même phénomène dans les intoxications par l'ouabaine.

de la pointe vers la base du cœur, et diminuent à leur tour en nombre (fig. 7 D). Puis les oreillettes s'arrêtent ; enfin les contractions ventriculaires disparaissent à leur tour et pour finir le cœur fibrille en masse.

..

Comme nous venons de le voir, la première injection de 10 centigrammes d'éphédrine semble donc produire sur le rythme et la tonicité d'un cœur à vagues intacts le même effet qu'une dose massive de 40 centigrammes. Il diffère cependant en quelques points. Les voici :

1° Dans aucune de nos expériences la première injection d'éphédrine n'a déterminé de fibrillation ventriculaire, effet constant et inéluctable de la dose massive.

2° L'action chronotrope, inotrope et dromotrope de la première injection d'éphédrine est passagère et immédiatement annulée par une vagotomie bilatérale. Celle-ci reste sans effet sur les accidents causés par la dose massive.

Tout se passe donc comme si l'éphédrine inhibait dans le premier cas par voie nerveuse, dans le second cas de façon directe, toxique, les fonctions du tissu autonome du cœur. Ainsi se justifie la bradycardie sinusale, l'allongement de l'espace P. R. de l'E. Q. G. et la dissociation auriculo-ventriculaire. Cette phase d'inhibition peut être précédée d'une phase d'excitation des mêmes propriétés du tissu autonome. Celle-ci rend compte suivant qu'elle prédomine sur le système auriculaire ou sur le système autonome ventriculaire de la tachysystolie et de la fibrillation auriculaire, des dissociations isorythmiques auriculo-ventriculaires (1).

Inhibition et excitation suivent dans le cœur une marche descendante si l'on en juge par les troubles du rythme enregistrés électro-cardiographiquement. En effet, avec empoisonnement croissant ainsi que nous venons de le voir, une fois l'état de dissociation auriculo-ventriculaire atteint, les systoles auriculaires décroissent les premières en nombre. Elles se font de plus en plus rares, puis seulement immédiatement avant la fibrillation et

(1) La dissociation isorythmique est vraisemblablement l'expression d'une stimulation des propriétés d'automatisme des centres ventriculaires, au cours d'une dissociation auriculo-ventriculaire banale. De cette manière le rythme idioventriculaire tend vers celui de l'oreillette et peut même être égal à ce dernier, réalisant alors l'isorythmie.

la mort du cœur vient le tour de décroître des ventricules. Si dans nos expériences cette dernière étape (fibrillation) n'a jamais été atteinte au cours du réflexe inhibiteur vagal, c'est, croyons-nous, parce que l'excitation était trop peu intense et prolongée, des mécanismes correcteurs intervenant sans doute pour atténuer l'hypertension éphédrinique. Cette fibrillation réflexe ne serait cependant pas impossible, si l'on en croit divers auteurs qui l'ont signalée à la suite d'une excitation des seuls nerfs vagues (Lewis, Hewlett, Knoll, Cushny, Ritchie, Petzetakis) et de préférence après excitation simultanée des vagues et du sympathique (Rothberger et Winterberg), chose justement réalisée par les doses faibles d'éphédrine.

* *

Ces diverses observations sont en conformité pleine et entière avec celles faites sur le muscle rapide, sur le muscle lent et sur le cœur de la grenouille. Elles montrent dès à présent l'affinité évidente de ce poison pour le tissu autonome du cœur du chien comme pour celui de la grenouille démontrée par son affinité pour la chronaxie transversale de son cœur et pour le muscle lent du pied de l'escargot. Nous allons confronter maintenant ces faits avec les données chronaximétriques relevées au cours de ces mêmes intoxications afin de justifier cette première impression basée sur l'étude des seuls troubles toxiques du rythme cardiaque.

II. — ACTION DE L'ÉPHÉDRINE CHEZ LE CHIEN SUR LES CHRONAXIES DU CŒUR *in situ* (1).

Sur le total des 42 expériences que nous avons faites avec l'éphédrine, 22 fois les mesures chronaximétriques n'ont pas pu être pratiquées, soit parce que la préparation était trop altérée et montrait des signes évidents de souffrance (arythmie désordonnée, dissociation auriculo-ventriculaire, forte dilatation ventriculaire), soit parce que le cœur était tellement rapide qu'il était impossible de

(1) Il eût été précieux de répéter sur le cœur excisé du chien les observations relevées sur le cœur *in situ*.

Nous l'avons tenté sans y réussir ; la perfusion du cœur isolé du chien est d'une technique particulièrement délicate et exige un matériel dont nous ne disposions pas. Nos essais faits sur 15 cœurs de chiens ne nous ont pas permis de retenir nos résultats, car les signes évidents et rapides de souffrance (déjà après une demi-heure à trois quarts d'heure : dissociation ventriculaire, fibrillation, rythme nodal, contraction myocardique, etc...) témoignaient de l'insuffisance de nos moyens techniques et enlevaient toute valeur précise à nos mesures.

lancer avec une précision suffisante l'excitation électrique pendant le repos diastolique, la fermeture du circuit d'excitation étant faite à la main à l'aide d'une clef de Morse.

Les observations chronaximétriques que nous résumons ici portent donc sur les 20 expériences restantes faites dans de bonnes conditions expérimentales.

Dans celles-ci l'intoxication éphédrinique a été obtenue par injection intraveineuse de 5 à 10 centigrammes de ce poison répétée à un intervalle tantôt très bref, pour réaliser une intoxication massive du cœur, tantôt après un repos suffisant (environ 10 minutes) permettant au cœur de se remettre de l'effet de la dose précédente.

L'éphédrine basique gauche injectée dans le torrent circulatoire du chien détermine les modifications suivantes des caractéristiques d'excitabilité du cœur :

a) *La rhéobase.*

Lorsqu'on injecte en un court laps de temps plusieurs doses de 10 centigrammes d'éphédrine (de 3 en 3 minutes), ou bien lorsqu'on injecte d'emblée des doses de 20 centigrammes de ce poison dans la veine saphène externe du chien, la *rhéobase* mesurée à la *pointe* du cœur s'élève d'emblée rapidement et considérablement (double, triple, quadruple). Le cœur fibrille et meurt sans nous laisser le temps de suivre l'évolution de la *rhéobase* pendant la période agonique.

Si l'animal résiste et surtout si l'on injecte des doses de 5 à 10 centigrammes en laissant au moins dix minutes entre deux injections successives, la *rhéobase*, après une phase d'augmentation transitoire et inconstante d'ailleurs, tend à s'abaisser et retourner vers son chiffre initial, antérieur à l'empoisonnement. Elle ne descend qu'exceptionnellement en dessous de ce dernier.

Pendant cette phase secondaire d'abaissement de la *rhéobase*, une injection même de 20 centigrammes d'éphédrine n'élève plus ou presque plus la *rhéobase*. Bien au contraire, celle-ci (exp. 22-6-32) poursuit sa chute nonobstant l'introduction de nouvelles doses d'alcaloïde.

L'élévation transitoire du chiffre de la *rhéobase* de la *pointe* du cœur s'observe généralement au début de l'intoxication, habituellement dès la première et surtout dès la deuxième injection, parfois plus tardivement.

On peut se demander, étant donné sa coïncidence avec les mo-

difications importantes du rythme cardiaque liées, comme nous l'avons vu, aux excitations para et orthosympathiques de cette période, si ces dernières ne sont pas la cause de cette modification de la rhéobase. Cette opinion est d'autant plus justifiée que l'éphédrine excite violemment le système orthosympathique, ainsi que la tachycardie et l'hypertension artérielle en rendent compte, et le système parasympathique, ainsi que le prouvent la bradycardie et les troubles divers du rythme signalés précédemment. En réalité, voici ce que nos expériences nous ont montré :

1° L'augmentation transitoire de la rhéobase de la pointe du cœur est indépendante de l'excitation du pneumogastrique, puisqu'elle se produit dans certains cas après la section des deux pneumogastriques au cou (1).

2° L'augmentation de la rhéobase ne dépend pas de l'état d'excitation orthosympathique éphédrinique. La seule libération par double vagotomie du tonus orthosympathique ne suffit pas pour augmenter la rhéobase, ainsi que nous l'avons vérifié 6 fois sur 7 chiens non éphédrinés. L'excitation supplémentaire éphédrinique du sympathique cardiaque ne peut pas plus en être la cause, parce que :

a) Dans quelques expériences l'élévation de la rhéobase se produisait déjà avant la vagotomie et *en pleine bradycardie*.

b) Dans d'autres expériences, malgré la libération du sympathique (par section bilatérale des vagues), malgré la tachycardie prouvant l'état d'excitation du sympathique, la phase d'augmentation transitoire de la rhéobase faisait défaut (exp. 20, 21, 22-7-32). Elle n'apparut alors que tardivement lorsque tous les signes d'irritation sympathique avaient disparu.

L'éphédrine semble donc agir d'emblée directement sur le myocarde pour élever sa rhéobase de façon transitoire et inconstante d'ailleurs et l'abaisser ensuite.

Quant à la rhéobase mesurée par excitation transversale du cœur au niveau du sillon auriculo-ventriculaire, celle-ci suit d'une manière générale la marche évolutive toxique de la rhéobase de la pointe.

b) *La chronaxie.*

Sur le total de 20 expériences au cours desquelles nous avons

(1) Les recherches de Mac William et Fredericq ont montré déjà que l'excitation vagale ne modifiait guère la rhéobase du cœur.

pu pratiquer des mesures, il faut distinguer deux types de variations toxiques des chronaxies du cœur par l'éphédrine. En effet, l'expériences mises à part sur lesquelles nous insisterons en dernier lieu, nous avons observé :

Dix fois, soit une augmentation plus précoce de la chronaxie transversale du cœur que de la chronaxie longitudinale, à la suite d'injections répétées de dix en dix minutes de doses de 10 cgr. d'éphédrine. En voici un exemple :

Expérience du 22-7-32, jeune chien robuste de 7 kilos :

	Rhéobase.	Chron. en microf.	Rhéobase.
Avant intoxication :			
Excit. long.	3,4	0,3	3,4
— trans.	9,7	0,6	
Intoxication :			
Excit. long.	3,2	0,35	3,5
— trans.	9,6	1,4	9,5
— long.	2,9	0,4	2,9
— trans.	11,5	2	11,5
— long.	3,3	0,4	3,3
— trans.	10,4	4,10	5

Soit une augmentation absolue prédominant à la fin de l'expérience sur la chronaxie transversale. Celle-ci atteint parfois des chiffres très élevés :

Expérience du 26-2-32 Chien robuste de 10 kgr.

	Rhéobase.	Chronaxie.	Rhéobase.
Avant intoxication :			
Excit. long.	7,3	0,25	7,3
— trans.	5,5	0,45	5,5
Intoxication :			
Excit. long.	4,2	0,6	4,2
— trans.	6,5	0,9	6,5
— long.	7,4	0,6	7,4
— trans.	5,2	1,3	5,2
— long.	4,8	0,9	5
— trans.	4,7	2,	4,8
— long.	6,2	1,2	6,2
— trans.	4,5	7	4,5

Ainsi donc dans cette expérience du 26 février 1932, après une intoxication prolongée, la chronaxie longitudinale est seulement multipliée par 4,8 alors que la chronaxie transversale est multipliée par 15,6.

Si l'on arrête l'intoxication et que l'on abandonne le cœur dans une compresse imbibée de sérum chaud, les chronaxies tendent à rejoindre leur taux antérieur à l'empoisonnement. Il semble que la chronaxie transversale conserve le plus longtemps le chiffre le plus élevé, à moins que le cœur soit très altéré et refroidi.

Six fois les chronaxies longitudinales et transversales se sont élevées simultanément et dans la même proportion. Nous avons, dans cinq de ces cas, injecté des doses massives d'éphédrine (15 à 20 cgr.), ou bien des petites doses mais suivant un rythme plus rapide (de 5 en 5 minutes), ou bien encore il s'agissait de cœurs présentant des signes objectifs de souffrance dès le début de l'intoxication et paraissant particulièrement sensibles à cet alcaloïde. En effet, deux d'entre eux ont présenté malgré la section vagale double préalable, dès la première injection d'éphédrine, des signes d'atteinte profonde de leur myocarde qui fibrilla presque aussitôt (expér. 14-4-32).

Enfin, dans 4 expériences, l'injection répétée de doses de 10 cgr. et plus d'éphédrine restèrent *sans effet* sur les deux chronaxies du cœur. Dans deux de ces cas, il fallait atteindre des doses considérables pour les modifier (21-1-32 ; 16-6-32), mais la mort par fibrillation survint alors avant que les chronaxies aient été considérablement modifiées.

Une autre fois (25-2-32) la préparation avait beaucoup souffert et les chronaxies du cœur étaient fortement augmentées déjà avant l'intoxication. Elles descendirent à leur chiffre initial sous l'effet des trois premières injections d'éphédrine (10 cgr.), mais la fibrillation ventriculaire survint aussitôt après la première stimulation électrique. Enfin dans la dernière de ces 4 expériences aberrantes nous n'avons pratiquement obtenu aucune modification toxique des chronaxies longitudinales et transversales. Retenons cependant dans ce dernier cas, le poids plus grand de l'animal (10 kg. au lieu de 6) et un plus grand espacement (25 minutes) entre les injections.

L'éphédrine augmente donc généralement les deux chronaxies du cœur *in situ* du chien (16 sur 20 expér.). A dose convenable on saisit son action prédominante sur la chronaxie transversale du cœur, mais à dose plus forte ou chez un animal plus sensible ou

dont le cœur est plus fragile, l'éphédrine élève à la fois les chronaxies longitudinales et transversales du cœur.

Nous retrouvons donc dans ses grandes lignes sur le cœur *in situ* du chien, ce que nous avons relevé sur le cœur isolé de la grenouille trempé dans des solutions de concentrations différentes de cet alcaloïde.

Ces observations chronaximétriques sont en outre conformes aux données électro-cardiographiques signalées plus haut, mettant en évidence par des troubles caractéristiques du rythme l'affinité de l'éphédrine pour le tissu autonome du cœur.

*
* *

Nous avons apporté dans cette 1^{re} partie de ce mémoire un ensemble de faits rendant compte de la nature exacte de la chronaxie longitudinale et transversale du cœur, mesurée par notre méthode des 3 électrodes. Les expériences faites avant et après l'intoxication du cœur *in situ* du chien sont en conformité entière avec les faits relevés sur le cœur *in situ* ou isolé de la tortue et de la grenouille. C'est bien la chronaxie myocardique que nous mesurons à la pointe du cœur et celle du tissu autonome de jonction auriculo-ventriculaire, c'est-à-dire du faisceau de Gaskell-His ou de ses formations voisines (nœud d'Ashoff-Tawara) que nous relevons par excitation du cœur au niveau de son sillon auriculo-ventriculaire. Nous l'avons démontré principalement par la méthode des poisons et plus particulièrement par l'étude de l'éphédrine.

Nous pouvons dès lors formuler en guise de résumé de cette première partie les conclusions suivantes :

Conclusions.

1. Lorsqu'on place sur le cœur de la grenouille, de la tortue ou du chien, deux électrodes d'argent, différenciées, on trouve une seule chronaxie, toujours la même, quel que soit le point de la surface auriculaire ou ventriculaire que l'on excite, excepté pour une seule position des électrodes. Pour celle-ci la chronaxie est au moins double, souvent triple, parfois quadruple et quintuple de la chronaxie mesurée en tous les autres points du cœur.

2. Cette position des électrodes pour laquelle on trouve la

grande chronaxie est réalisée lorsqu'on pique une électrode (anode et cathode), à chaque extrémité du sillon auriculo-ventriculaire, sans déborder du tout sur la masse ventriculaire et le moins possible sur les oreillettes. Il faut donc réaliser une position telle que l'horizontale réunissant les deux électrodes passe parallèlement au sillon en rasant le bord supérieur de la masse ventriculaire.

Toutes les autres excitations transversales d'un point quelconque du cœur donnent la petite chronaxie.

3. Cette grande chronaxie correspond à celle du faisceau de Gaskell-His (et formations voisines, chez le chien : nœud de Tawara) qui enjambe le sillon auriculo-ventriculaire et réunit les oreillettes au ventricule. La petite chronaxie correspond à celle du muscle cardiaque.

4. Nous avons pu démontrer qu'il en était bien ainsi par différentes expériences :

a) La chronaxie transversale que nous mesurons est identique à celle que l'on obtient en excitant sur la même préparation directement le faisceau de Gaskell chargé sur une électrode.

b) Sous l'action des poisons (curare, atropine, convallamarine, strychnine, éphédrine), la chronaxie longitudinale et la chronaxie transversale évoluent indépendamment l'une de l'autre. Elles peuvent au cours de l'empoisonnement se rencontrer puis se séparer à nouveau suivant que ce poison agit plus sur l'un ou sur l'autre des tissus constitutifs du cœur.

c) L'action spécifique bien connue de certains poisons sur le faisceau autonome et sur le myocarde et par conséquent sur leurs chronaxies se retrouve exactement lorsque, au lieu d'explorer directement ces tissus, ce qui risque d'ailleurs de les traumatiser, on suit leurs variations par la méthode de l'excitation longitudinale et transversale du cœur telle que nous la proposons.

d) Si l'on excite directement à la fin d'un empoisonnement, le faisceau de Gaskell chargé sur une électrode, on retrouve en règle générale le chiffre de la chronaxie transversale.

e) Enfin les expériences faites avec l'éphédrine montrent que vis-à-vis de ce poison la chronaxie transversale se comporte comme celle du pied de l'escargot, c'est-à-dire d'un muscle lent, et la chronaxie longitudinale comme celle d'un muscle rapide.

Il nous semble par conséquent permis d'identifier la chronaxie

transversale telle que nous la mesurons avec la chronaxie du faisceau de Gaskell-His, en un mot avec celle du tissu autonome du cœur, et la petite chronaxie, mesurée dans toutes les autres positions des électrodes et entre autres suivant l'axe longitudinal du cœur, avec la chronaxie du muscle cardiaque.

Il ne peut s'agir là de deux chronaxies d'un même tissu telles que Keith-Lucas et Rushton les ont observées dans certaines conditions expérimentales dont L. et M. Lapicque ont montré l'imperfection.

Ces chronaxies artificielles ne se modifient pas sous l'action de poisons tels que le curare et la spartéine, comme on aurait pu s'y attendre si elles avaient correspondu à des unités anatomiques et physiologiques distinctes.

Notre méthode d'exploration ne rend compte que de la chronaxie de cette portion localisée du tissu autonome passant au niveau du sillon auriculo ventriculaire au travers du champ électrique que nous y créons. Des variations localisées de la chronaxie du tissu autonome sus et sous-jacent à cette portion, correspondant au faisceau de Gaskell Kent chez la grenouille et la tortue, au tronc commun du faisceau de His avec le nœud de Tawara auquel ce dernier fait suite, doivent donc échapper à notre méthode de mesure de la chronaxie du tissu autonome. Nous en verrons les preuves dans les chapitres suivants. Cette restriction n'enlève cependant rien à l'intérêt de la méthode, car il existe, comme nous le verrons, des moyens de nous rendre compte de ces variations de chronaxie de portions du tissu autonome échappant à notre excitation transversale, à condition de connaître la chronaxie du tronc du faisceau unitif auriculo-ventriculaire.

DEUXIÈME PARTIE

LA CHRONAXIE TRANSVERSALE

ET LA

CHRONAXIE LONGITUDINALE DU CŒUR

SON APPLICATION A L'ÉTUDE DES TROUBLES DE LA
CONDUCTION AURICULO-VENTRICULAIRE ET DES
VARIATIONS DE LA PHASE RAPIDE DE L'ÉLECTROGRAMME
VENTRICULAIRE

La deuxième partie de ce mémoire est consacrée à l'étude des rapports de la chronaxie du myocarde et du tissu autonome du cœur avec les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire d'une part, avec les variations de la phase rapide Q. R. S. de l'électrogramme ventriculaire d'autre part.

Nous avons été plus spécialement intéressés par l'étude des dissociations auriculo-ventriculaires parce qu'on a invoqué pour les expliquer une hypothèse pathogénique basée sur les rapports des deux chronaxies du cœur.

L'étude des déformations de l'électrogramme ventriculaire a pour la même raison retenu notre attention. Le complexe ventriculaire rapide Q. R. S. (nomenclature de Einthoven) a reçu une justification tirée de la théorie de la chronaxie.

En possession d'une méthode peu traumatisante de mesure de la chronaxie du tissu autonome et du muscle cardiaque banal, il était intéressant de réexaminer ces deux hypothèses.

Aucune autre méthode n'a permis jusqu'ici, sinon à travers des délabrements tissulaires profonds et étendus, de suivre pas à pas et simultanément les variations provoquées de la chronaxie du myocarde et du tissu autonome sur un cœur *in-situ*, travaillant dans des conditions voisines de la normale. Les traumatismes inhérents aux méthodes connues (1) grevaient d'un coefficient d'erreur considérable les mesures obtenues.

Il nous semble dès lors avoir justifié la deuxième partie de ce mémoire.

(1) Méthodes de Fredericq H., Fredericq L., Lewis et Meakins.

CHAPITRE PREMIER

Chronaxie et troubles de la conduction auriculo-ventriculaire.

Les données les plus importantes concernant les chronaxies du cœur et leurs rapports avec les troubles de la conduction intracardiaque ont été consignées dans la thèse de M^{lle} C. Veil. Seule, ou en collaboration avec M. Lapicque, M^{lle} C. Veil a montré :

1° Que le muscle cardiaque banal a normalement une seule et même chronaxie quel que soit le point du muscle auriculaire ou ventriculaire que l'on explore ;

2° Que le tissu spécifique dit « autonome » possède de son côté une seule et même chronaxie, qu'elle soit mesurée au niveau du faisceau de Gaskell-His ou au niveau des fibres de Purkinje ;

3° Que la chronaxie du tissu autonome vaut normalement environ le triple de celle du myocarde.

4° Enfin, que le rapport initial $1/3$ des chronaxies myocardique et hisienne conditionne le bon fonctionnement du cœur.

Elle donnait de ce dernier point une démonstration très élégante qui devint par la suite le point de départ de la théorie chronaxique des allorhythmies à laquelle nous avons déjà fait allusion. En effet, en modifiant par un poison : le curare, l'atropine ou la cocaïne, l'un des deux termes du rapport normal des chronaxies cardiaques à l'exclusion de l'autre, des troubles divers de la conduction intracardiaque apparaissent réalisant des allorhythmies du type : Bloc auriculo-ventriculaire $2/1$ $3/1$ ou total. Au contraire, un poison, par exemple le sulfate d'ésérine, modifiant dans le même sens, dans le même laps de temps et dans la même proportion les deux termes du rapport et conservant dès lors entre les deux chronaxies du cœur la relation $1/3$, ne détermine pas ces troubles.

Il semblait dès lors évident que la bonne conduction intracar-

diacque était fonction de la conservation du rapport $1/3$ de chronaxies myocardique et hissienne. La conduction musculaire à travers le cœur était un corollaire de cette démonstration.

Ces faits éclairaient d'un jour nouveau la physiologie normale et pathologique de la conduction intracardiaque. Ils stimulèrent à la fois l'intérêt des physiologistes et des cliniciens qui apportèrent tous deux à ce problème leur contribution. Tous les faits rapportés furent successivement confirmés, sauf un. On signala et nous-mêmes avons relevé (1^{re} partie de ce mémoire) des rapports $1/2$, $1/3$, $1/4$, $1/5$ (Rylant), des chronaxies : muscle-tissu autonome sur des cœurs normaux avec conduction auriculo-ventriculaire normale.

Le rapport initial $1/3$ des deux chronaxies du cœur ne serait-il donc pas la condition *sine qua non* d'une bonne conduction intracardiaque et ses modifications seraient-elles dès lors insuffisantes pour justifier les troubles du rythme que nous étudions ici ? En d'autres termes, le problème de la conduction normale et pathologique auriculo-ventriculaire dépasserait-il celui du rapport fixe et constant des caractéristiques d'excitabilité du myocarde et du tissu autonome ?

Rylant conclut par l'affirmative dans son important mémoire consacré à la conduction dans le cœur du mammifère. L'excitation du pneumogastrique, par exemple, écrit-il, « diminue plus rapidement ou plus lentement la chronaxie du myocarde auriculaire que celle du tissu de conduction. L'intervalle des activités du tissu de conduction et du myocarde n'est cependant pas modifié alors, malgré la variation du rapport initial de leurs excitabilités » (p. 372). Il ajoute plus loin (372) : « Le rapport des caractéristiques d'excitabilité ne paraît pas avoir une signification fondamentale puisque *la transmission peut se faire normalement malgré un hétérochronisme très accentué tout au moins dans le cas de la transmission du tissu de conduction au muscle cardiaque.* »

Pour répondre à notre tour aux questions posées ci-dessus, nous avons recherché sur la grenouille d'abord, sur le cœur *in situ* du chien ensuite :

1° Si la conduction intracardiaque normale allait toujours de pair avec un rapport $1/3$ des chronaxies : myocarde-tissu autonome ;

Si en présence de troubles évidents de la conduction auri-

culo-ventriculaire (la dissociation auriculo-ventriculaire par exemple), le rapport normal des chronaxies était modifié et inversement si les variations provoquées de ce rapport entraînaient des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire.

..

A. Technique et matériel.

Nos expériences portent sur 90 chiens et un nombre important de grenouilles (environ 200). Les troubles de la conduction étudiés sur le chien ont été enregistrés à l'aide de l'électro-cardiographe (galvanomètre à corde, type Bull-Boulitte). Les mesures de chronaxie par décharge de condensateurs ont été pratiquées par la méthode des trois électrodes décrite dans la première partie de ce mémoire.

Nous nous sommes toujours exactement conformés pour le chien, aux prescriptions techniques exposées à l'occasion de l'étude de l'action de l'éphédrine sur les chronaxies du cœur *in situ* de celui-ci.

Nous avons modifié les chronaxies du cœur par différents poisons : le curare, l'atropine, le sulfate de strychnine, l'ouabaine (1) et surtout l'éphédrine basique gauche. Chez le chien nous les avons injectés par voie intraveineuse à des doses que nous préciserons pour chacun d'eux chemin faisant. Pour la grenouille, nous avons plongé directement le cœur excisé dans la solution préparée à une concentration convenable.

..

B. Observations concernant les relations de la conduction auriculo-ventriculaire et du rapport chronaxique du cœur.

1° *Rapport normal des chronaxies myocarde-tissu autonome et conduction normale.*

Sur le cœur normal non traumatisé, ni altéré ni refroidi par

(1) Nous remercions vivement les laboratoires Deglaude qui ont toujours avec une amabilité extrême mis à notre disposition l'ouabaine nécessaire à nos recherches.

les manœuvres préparatoires et présentant un temps de conduction auriculo-ventriculaire normal (espace P. R. : 6 à 8/100 de sec. chez le chien), nous avons trouvé en règle générale chez le chien une chronaxie transversale, c'est-à-dire hisienne, double de la chronaxie myocardique mesurée à la pointe du cœur.

Cependant, dans quelques expériences réalisant les mêmes conditions, au lieu du rapport 1/2 des deux chronaxies du cœur, nous avons trouvé des rapports 1/3 et 1/4 avec une conduction normale.

Celui-ci ne semble donc pas être d'une fixité absolue et rigoureuse dans le cœur normal. Il semble que la chronaxie du tissu autonome soit toujours la plus grande et mesure normalement au moins le double de la chronaxie myocardique. Mais elle peut, sans pour cela compromettre le fonctionnement normal du cœur, valoir le triple et même le quadruple de cette dernière.

Le tissu autonome possède donc sa caractéristique propre de temps, mais il semble que le degré de son individualisation ait une importance secondaire.

Ces conclusions étaient déjà sous-entendues dans celles de C. Veil, puisque dans sa thèse cet auteur relève avec une conduction normale des rapports 1/2 et 1/4.

. . .

2° Etat du rapport initial des chronaxies myocardique et autonome dans le bloc auriculo-ventriculaire.

Nous envisageons dans ce paragraphe les dissociations auriculo-ventriculaires complètes et incomplètes (2/1, 3/1, etc.), ainsi que quelques cas de tachysystolie auriculaire (flutter, fig. 5), de fibrillation auriculaire (fig. 4) avec rythme ventriculaire régulier qu'il nous a été donné d'observer au cours de nos expériences.

Nous distinguerons cependant deux groupes suivant que ces blocs sont apparus sur le cœur à *vagues intacts* ou *sectionnés*, puisque le rôle des nerfs extracardiaques et du pneumogastrique en particulier sur la conduction intracardiaque est bien connu. (Gaskell, Chauveau, Mackenzie : bloc par excitation vaguale ; Rothberger et Winterberg : bloc par excitation des nerfs accélérateurs ; Petzekalis : fibrillation auriculaire par excitation simultanée des uns et des autres.)

a) *Dissociation auriculo-ventriculaire sur le cœur à vagues sectionnés.*

Il s'agira successivement ici de dissociations observées au cours d'empoisonnement par le curare, l'atropine, l'éphédrine, la convallamarine, la strychnine, l'ouabaïne, sur le cœur excisé de la grenouille d'une part et d'autre part sur le cœur *in situ* du chien dont on a coupé les deux vagues au cou. Les dissociations ont été enregistrées et vérifiées électrocardiographiquement chez le chien.

CŒUR EXCISÉ DE GRENOUILLE.

α) Le traumatisme léger du cœur que peut comporter la mise en place des trois électrodes sur le cœur de la grenouille détermine parfois une dissociation auriculo-ventriculaire.

Deux fois sur trois expériences la chronaxie myocardique dans ces circonstances était anormalement élevée et équivalait à celle du tissu autonome (rapport 1/1). dans la troisième expérience le rapport 1/2 initial était conservé malgré la modification des deux chronaxies (1).

β). Vingt-deux fois nous avons observé un bloc au cours des intoxications diverses du cœur excisé de la grenouille. Il pouvait disparaître ensuite par lavage du cœur au sérum.

Dans tous ces cas les chronaxies étaient modifiées, soit l'une d'elles seulement, soit toutes les deux :

12 fois le rapport initial myocarde-tissu autonome n'était pas modifié ;

10 fois il était différent de celui relevé avant l'intoxication.

Expérience du 20-6-31 : intox. par sol. d'atropine à 5 ‰ :

	Chron. myoc.	Chron. autonome.	Rapport.
Avant intoxication :	0,35	0,7	1/2
Après intoxication et pendant le bloc :	2,2	4,4	1/2

Expérience du 24-2-31 : intox. par sol. atropine à 1/5.000 :

	Chron. myoc.	Chron. autonome.	Rapport.
Avant intoxication :	0,25	0,6	1/2,4
Après intoxication et pendant le bloc :	0,6	1,5	1/2,5

(1) Dans ces 3 cas la chronaxie gaskellienne était toujours augmentée.

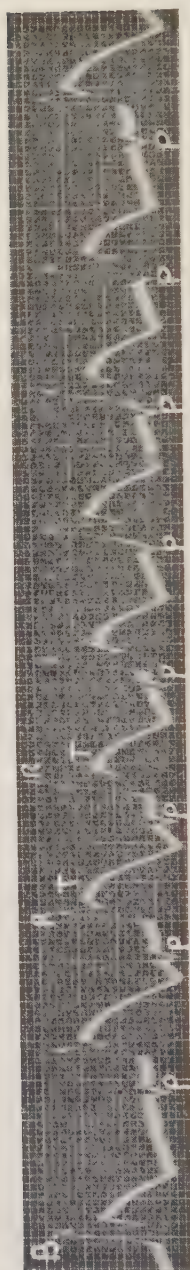
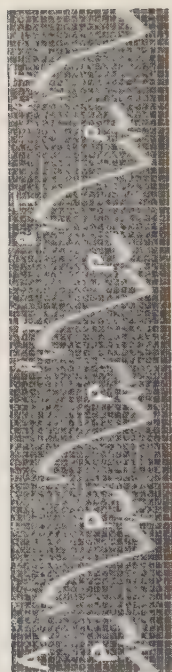




Fig. 8. — Intoxication progressive par doses de 2 milligr. d'atropine du cours de l'empoisonnement isorhythmic auriculo-ventriculaire. — C. Un certain nombre de couples auriculaires P (au début, l'absence des ondes ventriculaires n'a plus grand nombre). D. Rythme ventriculaire croisé rapide, absence des couples ventriculaires. — E. *Idem*. — F. Ralentissement ventriculaire entrecoupé de pauses du cœur (non reproduites).

Si nous examinons de plus près encore nos expériences, nous remarquerons :

1° Que dans un certain nombre de cas le rapport initial des chronaxies était modifié déjà bien avant l'apparition du bloc et qu'ensuite ce rapport pouvait redevenir normal au moment de l'installation de ce dernier (expér. 21-1-31).

Expérience du 2-5-31 : intoxication par atropine à 2 % :

	Chron. myoc.	Chron. autonome.	Rapport.
Avant intoxication :	0,6	1,2	1/2
Pendant intoxication mais avant le bloc :	1,4	1,9	1/1,3
Au cours du bloc :	2,5	6	1/2
	4,5	9	1/2

2° Qu'un rythme sinusal normal pouvait se substituer au bloc sans que le rapport chronaxique revint à la normale (expér. 22-6-31 et 26 2-31).

Expérience du 26-2-31 : intoxication par atropine à 1 % :

	Chron. myoc.	Chron. autonome.	Rapport.
Avant intoxication :	0,8	1,4	1/1,8
Pendant intoxic. bloc :	1,4	1,4	1/1
Rythme sinusal :	0,9	1,2	1/1,3
Bloc :	1,7	1,4	1/0 8
	2	4,7	1/2,2

*
* *

CŒUR *in situ* DU CHIEN VAGOTOMISÉ.

Pour obtenir chez le chien une dissociation auriculo-ventriculaire après section des deux vagues au cou, il faut en général recourir à des doses considérables de poisons, en l'occurrence : de *strychnine*, d'*ouabaïne* ou d'*éphédrine*. Le bloc ainsi obtenu précède de quelques minutes, parfois de quelques secondes seulement la fibrillation ventriculaire.

Ce bloc toxique, agonique ou préagonique, obtenu avec l'un de ces trois poisons, injecté en doses massives uniques ou fractionnées, présente quelques particularités : Les oreillettes battent à un rythme d'abord égal puis inférieur à celui des ventri-

cules, mais jamais elles ne le dépassent, comme dans les blocs expérimentaux par section du faisceau de His ou par excitation vagale (fig 2).

On dit qu'il y a dissociation auriculo ventriculaire 1/1 ou mieux isorythmique (Gallavardin, Dufourt, Petzetakis, Routier, Dumas) lorsque oreillettes et ventricules battent sur le même rythme et qu'ils ne présentent en outre entre eux aucun lien de coordination.

Les tracés des figures nos 3, 8, 9 B et C, en sont autant d'exemples. On y voit des complexes électriques auriculaires positifs (ce qui exclut l'hypothèse d'un rythme nodal), interférer de diverses manières avec le complexe électrique ventriculaire. Cette dissociation isorythmique sur un rythme rapide est particulièrement fréquente avec l'ouabaïne. Au cours des intoxications éphédriniques, oreillettes et ventricules peuvent battre sur un rythme indépendant et égal, mais il est généralement lent.

A un stade plus avancé de l'intoxication, la dissociation devient graphiquement plus apparente parce que les ventricules conservent leur rythme lent ou rapide autonome, tandis que les oreillettes de-ci de-là font défaut. Elles diminuent donc en nombre (fig. 6 C, 7 D), pour disparaître ensuite entièrement par paralysie du sinus (fig. 8 D, E, F).

Le rythme ventriculaire se ralentit alors à son tour, devient irrégulier (fig. 8 F) et enfin le cœur fibrille et meurt.

Tout se passe comme si l'intoxication frappait dans ces cas le tissu autonome entier, et exaltait ses propriétés avant de les inhiber. Cette action suivrait une marche descendante, progressive, depuis le nœud de Keith et Flack, le premier atteint, jusqu'aux formations autonomes ventriculaires, touchées en dernier lieu.

Il faut ajouter à ces données générales concernant l'action des trois poisons que nous avons employés, quelques précisions ayant trait à l'ouabaïne.

1° Ce glucoside agit de la même façon sur le cœur du chien avec les vagues coupés que sur le cœur à vagues intacts.

2° Deuxième fait intéressant observé dans ces intoxications par l'ouabaïne : sur le cœur du chien non vagotomisé, deux fois les ventricules après l'arrêt des oreillettes s'arrêtèrent à leur tour en diastole et restèrent plusieurs secondes dans cet état. Ils se reprirent à battre ensuite spontanément pour s'arrêter de nouveau, recommencer et finalement seulement fibriller. Pendant

l'arrêt en diastole, on pouvait exciter le myocarde ventriculaire dont la chronaxie souvent n'avait pas changé, et rétablir les contractions rythmiques momentanément interrompues.

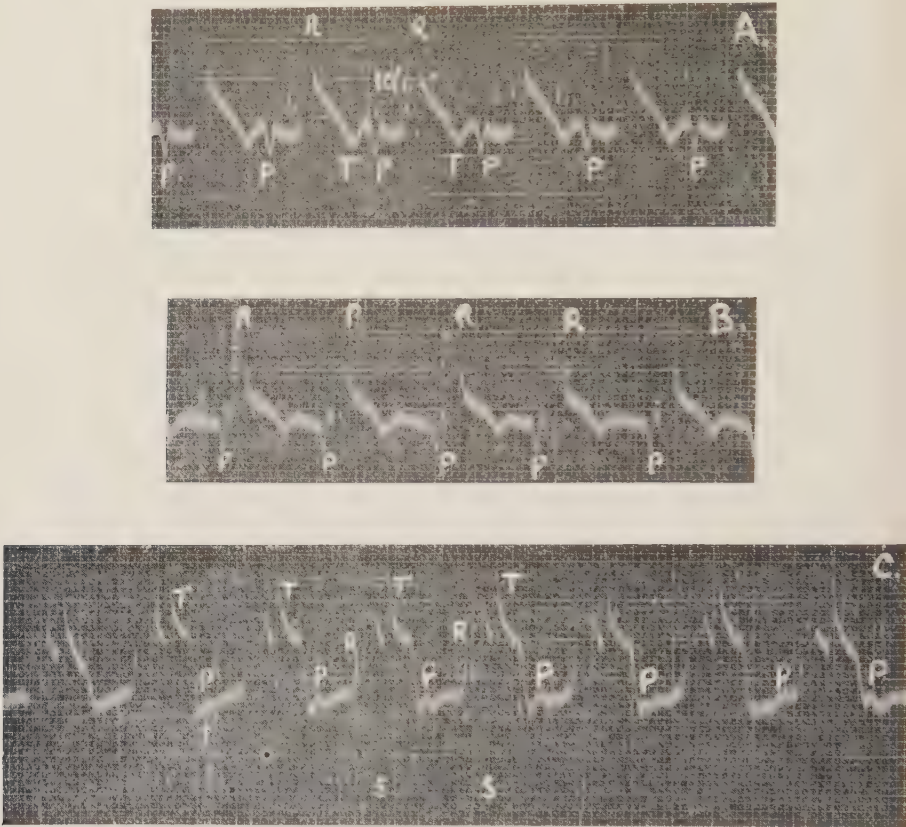


Fig 9. — Intoxication progressive du cœur *in situ* du chien par l'ouabaïne (1 cm³ : 4 milligr.) injectée à la dose de 2 à 4 milligr. à la fois.

Faux raccourcissement en B de P R par rapport au tracé antérieur (A) malgré intoxication progressive. Il s'agit d'une dissociation isorythmique au début avec équidistance rigoureuse des complexes auriculaires et ventriculaires. En C, pris aussitôt après B, l'indépendance des activités auriculaires et ventriculaires est évidente et confirme la dissociation.

L'excitation transversale du cœur au niveau du sillon restait à ce moment sans réponse (batterie d'accumulateurs de 20 volts). Le myocarde répondait à la percussion digitale ou à l'excitation électrique, mais il fallait le stimuler d'autant plus énergiquement et d'autant plus longtemps que le nombre des arrêts en diastole

augmentait. En outre, avec le nombre croissant de ces derniers, la durée de la reprise diminuait de plus en plus, de telle sorte que peu avant de fibriller le cœur ne répondait souvent plus que par une seule ou par deux contractions à une excitation même très violente.

Que devient le rapport chronaxique au cours de ces blocs toxiques ?

Il va sans dire que la mesure des deux chronaxies est souvent très difficile dans ces conditions, d'autant plus qu'il nous est arrivé de déclencher la fibrillation ventriculaire dès la première excitation électrique lancée dans cet équilibre instable. En outre, avec les poisons du tissu autonome, il était parfois impossible d'établir la rhéobase de ce dernier, parce qu'elle dépassait la charge totale de notre source d'énergie. Nous avons cependant dans la plupart des cas pu suivre les variations de la chronaxie myocardique. Nous étions dès lors en possession d'un terme au moins du problème qui nous occupait.

Voici les conclusions tirées de dix expériences (6 par éphédrine, 3 par ouabaïne, 1 par strychnine, au cours desquelles nous avons observé un bloc auriculo-ventriculaire et pu suivre les variations des 2 chronaxies cardiaques :

1° Au cours du bloc le rapport initial myocarde-tissu autonome est généralement modifié. Il tend au contraire vers son taux antérieur à l'intoxication lorsque après un repos plus ou moins prolongé le bloc disparaît.

Expérience du 20-7-32 :

Intox. par sol. d'éphédrine : dose fractionnée 10 egr.

	Chron. myoc.	Chron. his.	Rapport.
Avant intoxication :	0,5	1,2	1/2,4
Au cours du bloc :	0,75	9	1/12
Après le bloc :	0,5	1,2	1/2,4

Expérience du 28-7-32 :

Intoxication par solution d'ouabaïne (1 emc. = 4 milligr.) :

	Chron. myoc.	Chron. his.	Rapport.
Avant intoxication :	0,4	1	1/2
Au cours du bloc :	0,45	8	1/20

2° Cependant, bien avant l'apparition d'un bloc, le rapport peut être déjà considérablement modifié.

Expérience du 22-6-31 :

Intoxication par éphédrine :

	Chron. myoc.	Chron. his.	Rapport.
Avant intoxication :	0,7	1,2	1/1,7
Au cours d'intoxication sans bloc :	0,7	4	1/5,8
	1,2	9	1/7,5
Bloc :	5	?	

Expérience du 2-17-32 :

Intoxication par ouabaïne :

Avant intoxication :	0,3	0,7	1/2,3
Pendant intoxication sans bloc :	0,3	1,2	1/4
	0,3	2	1/6

b) *Dissociation auriculo-ventriculaire sur le cœur à vagues intacts.*

Sur le cœur du chien à vagues intacts la dissociation auriculo-ventriculaire est une manifestation banale déterminée par un grand nombre de poisons injectés même à faible dose par voie intraveineuse (digitaline : Cushny, strophantine et physostygmine : Rothberger et Winterberg, nicotine : Clerc et Pezzi, adrénaline : Kahn, etc.).

Nous-mêmes l'avons obtenue avec différents poisons et en particulier avec l'éphédrine.

Nous avons déjà décrit dans la première partie de ce mémoire, à propos de l'action générale de ce poison, les troubles du rythme déterminés par les premières doses d'éphédrine sur le cœur du chien. Nous les avons attribués à un réflexe vagal, nous n'y revenons plus ici.

Les intoxications par l'ouabaïne ne rentrent pas dans ce groupe des blocs réflexes puisque, ainsi que nous l'avons signalé, ce poison détermine une dissociation auriculo-ventriculaire, que les vagues soient coupés ou non. Il nous semble être dès lors d'emblée de nature toxique. Quant à la strychnine (1), sur 5 expériences nous n'avons aucune fois relevé un bloc modifiable par la section des vagues.

(1) On peut injecter par voie intraveineuse au chien des doses considérables de strychnine (1,20 gr. par doses de 10 cgr.) à condition de couper les deux vagues ; sans cela, dès la deuxième dose de 10 cgr. le cœur fibrille. Les doses de 5 cgr. sont parfaitement tolérées, même lorsque les deux vagues sont conservés.

Lorsqu'il apparaissait il était toujours préterminal. C'est pour cette raison que les expériences faites avec la strychnine et l'ouabaine font partie de la catégorie de dissociations étudiée dans le paragraphe précédent.

Nous ne retiendrons donc ici que les blocs survenant après les premières doses faibles d'éphédrine, supprimés par la section bilatérale des vagues au cou et secondaires à la poussée hypertensive produite par ces premières traces d'alcaloïde.

Comment se comporte le rapport chronaxique au cours de ces blocs réflexes ?

Il était intéressant de rechercher si deux causes différentes : l'inhibition nerveuse et l'inhibition toxique produisaient le même effet par le même mécanisme ?

Nous pouvons répondre qu'au cours des blocs éphédriniques réflexes nous avons d'une façon générale relevé les mêmes modifications du rapport chronaxique initial myocarde-tissu autonome qu'au cours des blocs toxiques prémortels.

En effet, comme pour ces derniers, le rapport est généralement modifié, mais il peut l'être dans d'autres expériences de la même manière sans que le bloc apparaisse.

Expérience du 21-7-32 :

	Chron. myoc.	Chron. his.	Rapport.
Avant intoxication :	0,45	1	1/2
Au cours de bradycardie réflexe sans bloc :	0,7	3	1/4,2
Après section des deux vagues :	0,5	1	1/2

Expérience du 23-6-32 :

Avant intoxication :	0,45	1	1/2
Au cours du bloc réflexe :	2,3	?	
Après section des deux vagues :	0,8	1,2	1/1,5

Il faut toutefois ajouter que dans les expériences au cours desquelles l'excitation vaguale éphédrinique ne provoqua qu'une bradycardie sinusale simple (fig. 1), les variations du rapport chronaxique, nous ont cependant paru moins importantes que dans celles où se manifestait un bloc.

Au cours de ces blocs réflexes, les variations du rapport chro-

naxique initial se font le plus souvent aux dépens de son terme myocardique, la chronaxie hisienne 5 fois sur 8 expériences étant pratiquement inchangée. (Dans les trois autres expériences, la rhéobase n'a pas pu être mesurée par excitation transversale parce que son taux dépassait le voltage total de notre batterie d'accumulateurs.)

Quelles sont les causes de cette modification du rapport chronaxique au cours de la bradycardie avec ou sans dissociation déterminée par l'hypertension éphédrinique ?

On peut invoquer soit l'excitation même du pneumogastrique secondaire à cette hypertension, soit la forte dilatation cardiaque que l'excitation vagale détermine.

L'excitation du pneumogastrique au cou abaisse les deux chronaxies cardiaques (H. Fredericq, confirmé par M. Lapicque, C. Veil et P. Rylant). Cet abaissement peut ne pas être exactement parallèle et proportionnel pour la chronaxie myocardique et autonome. M. Lapicque et Veil ont signalé que l'excitation du pneumogastrique gauche abaissait plus particulièrement la chronaxie du faisceau de Gaskell-His. Toutefois Rylant a montré que dans ces conditions, malgré le changement du rapport initial des chronaxies, l'intervalle séparant les activités myocardiques de celles du tissu autonome n'était pas modifié. Aussi invoque-t-il un mécanisme nouveau pour expliquer la fréquence des dissociations et des troubles de la conduction en général, au cours de l'excitation pneumogastrique. Nous ne voulons pas insister ici sur le bien-fondé de ce nouveau mécanisme, nous nous contentons d'enregistrer les faits signalés par Rylant.

Nos observations sont d'ailleurs totalement conformes aux siennes, puisque les troubles de conduction secondaires à l'excitation vagale que nous avons observés ne nous semblent, pas plus que les dissociations toxiques, étudiées dans le paragraphe précédent, liés directement aux variations du rapport des chronaxies myocardique et autonome.

Quant à la diminution des chronaxies cardiaques observée par la plupart des auteurs au cours de l'excitation vagale au cou et que, pour notre part, nous n'avons pas retrouvée, nous ne croyons pas qu'il faille en accuser notre méthode de mesure, c'est-à-dire l'emploi de la décharge des condensateurs. Celle-ci a donné à H. Fredericq des résultats différents de ceux obtenus par le rhéotome ; M. Lapicque et C. Veil de leur côté n'ont pas re-

trouvé ces divergences entre les résultats fournis par les deux méthodes chronaximétriques. Nous cherchons plutôt la justification de nos résultats dans le type même de l'excitation vaguale dont nous explorons les effets dans nos expériences.

Celle-ci, déterminée par l'éphédrine, n'est pas comparable à celle produite par la stimulation directe des vagues au cou. Cet alcaloïde stimule en effet également et fortement le système orthosympathique. Dans ces conditions il fallait *a priori* s'attendre à trouver des résultats différents de ceux des physiologistes excitant le nerf vague bien isolé au cou. Ajoutons à cela l'action directe du poison sur les caractéristiques d'excitabilité du cœur.

La *dilatation réflexe des cavités cardiaques* au cours de l'excitation nerveuse joue elle aussi un rôle négligeable dans les variations du rapport chronaxique, puisqu'elle aurait, selon Fredericq, plutôt tendance à diminuer la chronaxie qu'à l'augmenter.

*
* *

Nous venons de passer en revue au cours de différents états et intoxications, l'allure du rapport chronaxique pendant les troubles évidents de la conduction auriculo-ventriculaire, à savoir la dissociation auriculo-ventriculaire. Nous en avons montré, chemin faisant, les relations réciproques incertaines. Il nous reste maintenant à examiner le même problème d'une autre manière, à savoir :

Les variations provoquées du rapport chronaxique initial entraînent-elles généralement un bloc ?

Nous pouvons être bref et dire que *fréquemment nous avons modifié de façon considérable le rapport chronaxique initial sans déceler électrocardiographiquement une dissociation auriculo-ventriculaire.*

Cette conclusion était d'ailleurs déjà exprimée dans les expériences alléguées plus haut au cours desquelles nous signalions l'installation du bloc, longtemps après la modification du rapport. En voici encore deux autres exemples :

Expérience du 13-1-32. Intoxication par éphédrine du cœur *in situ* du chien vagotomisé.

	Chron. myoc.	Chron. his.	Rapport.
Avant intox.	0,3	0,8	1/2,5
Pendant intox sans bloc	1,9	0,9	2/1
	5	1,2	4/1

Expérience du 7-1-32 :

	Chron. myoc.	Chron. his.	Rapport.
Avant intox.	0,6	1,5	1/2,7
Pend. intox. massive sans bloc	0,5	4,5	1/2,9

. . .

3° *Etat du rapport initial des chronaxies cardiaques et ralentissement de la conduction auriculo ventriculaire sans dissociation.*

Nous avons montré dans les deux paragraphes précédents, que la bonne conduction auriculo ventriculaire n'était pas fonction d'un rapport fixe et rigoureusement limité des chronaxies myocardique et autonome. Nous ajoutons que pendant les blocs auriculo-ventriculaires, le rapport chronaxique initial était parfois conservé et inversement qu'avec des rapports très modifiés le bloc faisait souvent défaut. Toutefois nous faisons remarquer qu'au cours de ces troubles évidents de la conduction, les chronaxies étaient en règle générale fortement modifiées soit toutes les deux, de façon proportionnelle, en quel cas leur rapport initial était conservé, soit l'une d'entre elles plus particulièrement, en quel cas le rapport initial était altéré. Bien plus, nous insistions sur l'apparition fréquente de ces modifications chronaxiques longtemps avant l'installation du bloc.

Il nous a dès lors paru intéressant de rechercher d'abord si la conduction auriculo-ventriculaire ne montrait pas *un signe quelconque d'altération*, lorsque le rapport chronaxique était modifié. Nous en avons pris comme critère l'allongement de l'espace P. R. sur l'électrocardiogramme, c'est-à-dire le temps nécessaire à l'onde d'excitation sinusale pour atteindre le système autonome ventriculaire.

Espace P. R. et rapport chronaxique.

Dans la plupart de nos expériences la dissociation auriculo-ventriculaire toxique était précédée pendant un temps plus ou moins long d'un allongement de l'espace P. R. de l'électrocardiogramme. Pendant ce temps, comme nous l'avons déjà signalé, le rapport des deux chronaxies était généralement déjà modifié.

Certaines expériences ont semblé nous démontrer l'existence d'une relation *quantitative* exacte et précise entre l'augmentation

du temps de conduction P. R. et l'importance des modifications du rapport initial myocarde-tissu autonome.

Expérience du 22-6-32 : intoxication par éphédrine du cœur *in situ* du chien (fig. 10).

	Chron. myoc.	Chron. his.	Rapport.	P. R. en 100 ^{es} de sec.
Avant intox.	0,7	1,	1/1,7	11
Pendant —	0,7	4	1/4	14
	0,7	+ 10	1/6	16-18

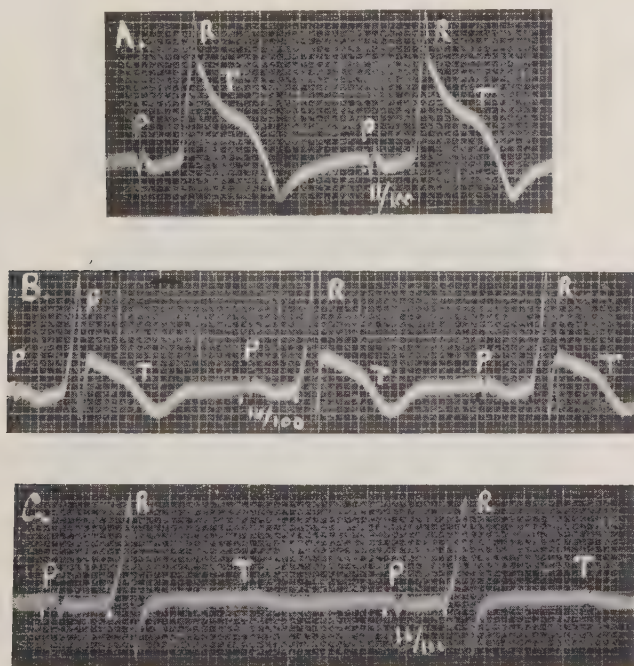


FIG. 10.

Mais d'autres expériences aussi démonstratives nous en ont montré l'inexactitude

Expérience du 21-7-32. Intoxication par éphédrine (fig. 11) :

	Chron. myoc.	Chron. his.	Rapport.	P. R. en 100 ^{es} de sec.
Avant intox.	0,5	1	1/2	8 (A)

	Chron. myoc.	Chron. his.	Rapport.	P. R. en 100 ^{es} de sec.
Pendant intox.	0,5	1,9	1/4	9 (B)
	0,7	3,4	1/5	12 (C)
	3,5	3,2	1/1	14 (D)
	5	?	?	17 (E)

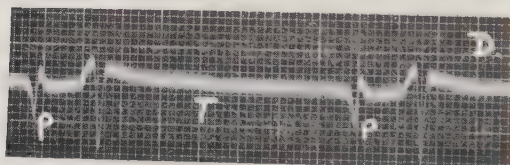
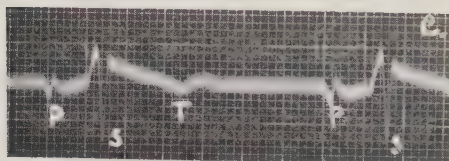
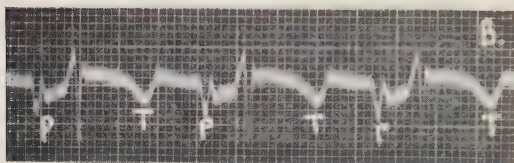
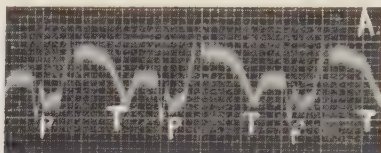


FIG. 11.

Expérience du 23-7-32 :

	Chron. myoc.	Chron. his.	Rapport	P. R. en 100 ^{es} de sec.
Avant intox.	0,5	1	1/2	8
Pendant —	2,4	4	1/1,6	14
	4	4	1/2	13
	3,5	4,7	1/1,3	14
Repos.	2,9	5	1/1,7	11

Il nous semble actuellement impossible de prévoir, même approximativement, l'importance des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire en tenant compte de la *valeur absolue du rapport des chronaxies*, chose que nous avons déjà remarquée à propos du cœur normal non intoxiqué dans lequel la conduction se faisait normalement avec un rapport $1/2$ comme avec un rapport $1/5$. Bien plus, même en présence d'une altération progressive du rapport initial on ne peut pas prévoir l'importance à chaque moment du trouble de la conduction.

Cette dernière conclusion est justifiée par le fait qu'assez souvent au cours d'intoxications progressives, la dissociation auriculo-ventriculaire est précédée d'un raccourcissement de l'espace P. R. qui jusque-là s'était progressivement allongé (expér. 16-6-32 ; 31-7-32 ; fig. 9 et 12).

Il ne s'agit cependant pas dans ces cas d'un rythme nodal avec conduction rétrograde de l'excitation vers l'oreillette puisque l'onde auriculaire P reste positive, mais d'une première étape de la dissociation auriculo-ventriculaire (dissociation isorythmique). Les oreillettes et les ventricules en battant au même rythme mais indépendamment les uns des autres, peuvent créer les rapports de temps les plus variables entre l'électrogramme auriculaire et ventriculaire et simuler dès lors un allongement ou un raccourcissement de l'espace P. R. dont les variations de chronaxie sont incapables de rendre compte. Il suffit dans ce cas de poursuivre l'intoxication, pour voir la dissociation devenir apparente (fig. 9).

Le déplacement toxique progressif du centre d'excitation auriculaire du nœud de Keith et Flack vers le nœud de Tawara (rythme nodal) peut éventuellement contrefaire de façon grossière ces dissociations isorythmiques auriculo-ventriculaires. Les variations de sens et d'aspect du complexe électrique P. sont cependant dans ce cas un guide précieux (rythme nodal).

S'il existe par conséquent dans certains cas un lien apparent entre l'importance des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et le rapport chronaxique il est impossible de généraliser cette règle pour deux raisons : la première, une raison de fait, c'est que dans certains cas le rapport ne change pas ; la seconde, une raison de circonstances, qui fait qu'une dissociation isorythmique auriculo-ventriculaire peut simuler un allongement mais aussi un raccourcissement de l'espace P. R. de l'électrocardiogramme, notre seul critère pour juger de la conduction dans le cœur. Il existe

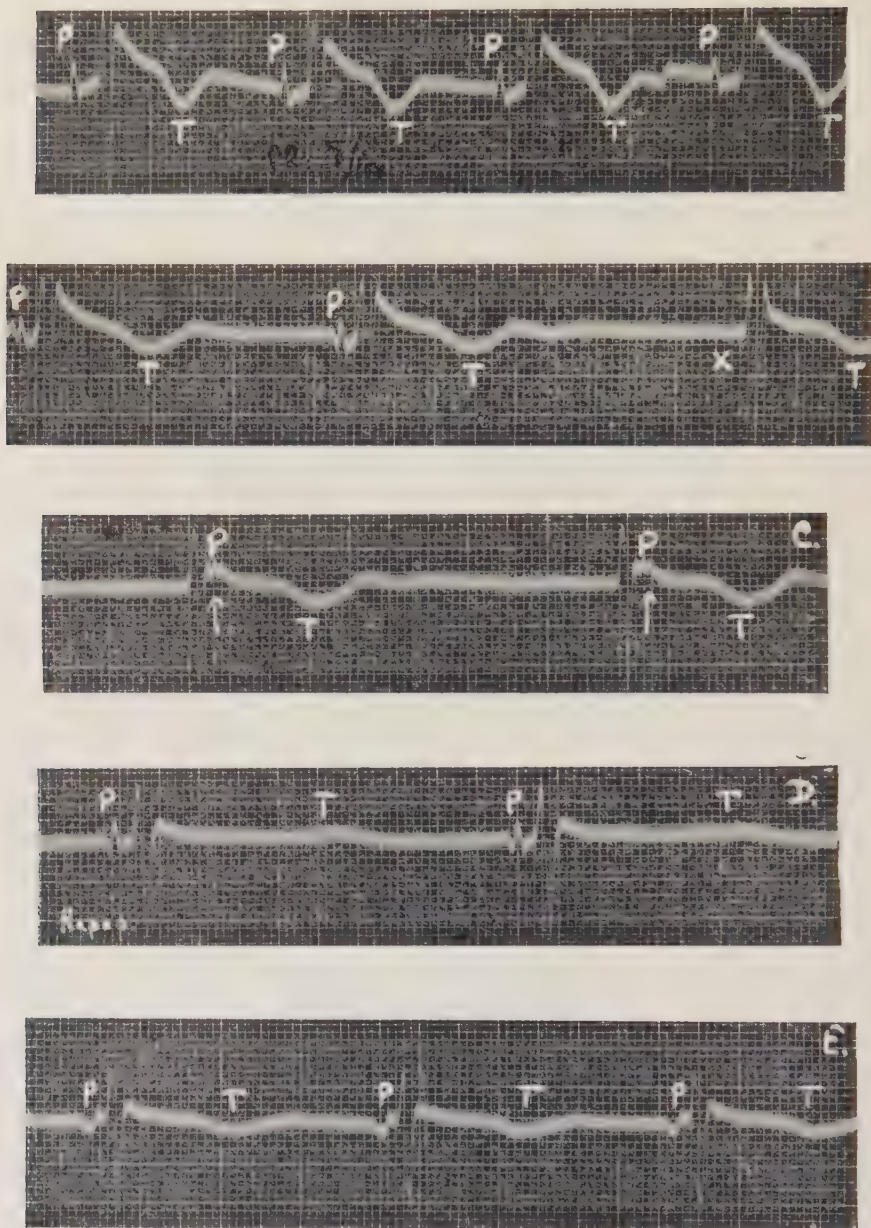


FIG. 12. — Intoxication progressive du cœur *in situ* du chien par de faibles doses d'éphédrine — A. Tracé témoin P. R. 8/100 de sec. — B. Injection de 10 centigr. d'éphédrine P. R. diminuée 6/100 de sec. et l'onde P. a disparu devant le 3^e complexe ventriculaire (X) — C. Nouvelle injection de 10 centigr. d'éphédrine : complexe P. positif interférant avec la fin du complexe ventriculaire qu'il crochète. — D. Repos de 45 minutes sous compresse imbibée de sérum chaud : P. se dégage de Q. R. S. et P. R. mesure 7/100 de sec. — E. Nouvelle injection de 10 centigr. d'éphédrine : P. se rapproche de Q. R. S. avec lequel elle tend de nouveau à se confondre.

encore d'autres raisons de circonstances inhérentes à notre méthode de mesure de la chronaxie du tissu autonome (voir page 120), nous y reviendrons encore plus loin.

*
* *

4^o Conduction auriculo-ventriculaire et valeur absolue du taux des chronaxies cardiaques.

Recherchons donc maintenant dans les variations de la valeur absolue de l'une ou de l'autre des chronaxies du cœur, la cause des troubles de la conduction intracardiaque, sans plus nous préoccuper de leur rapport réciproque, puisque celui-ci semble n'avoir qu'un rôle secondaire :

a) Allongement de l'espace P. R., blocs et variations de la chronaxie myocardique.

On a homologué le passage de l'onde d'excitation du tissu autonome du cœur vers le myocarde à celle de l'influx nerveux passant du nerf moteur au muscle correspondant. De même que ce dernier exigeait un isochronisme assez étroit des excitabilités nerveuses et musculaires, de même le myocarde devait conserver avec le tissu autonome un rapport chronaxique rigoureusement fixe. La modification d'un des deux termes de ce rapport devait compromettre comme pour le système nerf-muscle, leur fonctionnement coordonné.

Cette homologie, quelque séduisante qu'elle soit, est toutefois plus figurée que réelle. Des raisons anatomiques et physiologiques l'interdisent même. En effet, anatomiquement le tissu autonome est loin d'être un appareil nerveux. Il est formé de cellules musculaires dont la striation est actuellement certaine quoique moins différenciée que celle du myocarde banal. Bien plus cette striation augmente en se dirigeant du tissu autonome vers le myocarde à tel point que le passage d'un tissu à l'autre se fait de manière progressive et insensible (Lange, Arnold, Marceau, M. Lapicque et C. Veil, Géraudel et Cœlho.)

Du point de vue physiologique aussi ce système autonome n'est pas l'homologue d'un nerf. Il se contracte comme tout appareil musculaire lorsqu'on l'excite (M. Lapicque et C. Veil; Wachstein). En outre, alors que le fonctionnement normal d'une préparation

nerf-muscle ne supporte qu'un hétérochronisme d'excitabilité limité, le système myocarde-tissu autonome travaille normalement dans des conditions d'hétérochronisme parfois considérable (1/5-1/4).

Il semble dès lors *a priori* que l'hétérochronisme myocardique ne puisse pas être invoqué comme étant la cause d'un certain nombre de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire.

Mais supposons cependant un moment qu'il puisse en être ainsi. L'inexcitabilité myocardique (lésionnelle : défendue par Mackenzie, Fahr, Krumblaar ; fonctionnelle : invoquée par Hay, Wenchebach, Gossage, cités par Routier), aurait comme résultat immédiat d'arrêter le cœur. Le tissu autonome conservant pendant ce temps toutes ses propriétés et toute son activité, l'E. K. G. ne présenterait dès lors aucune altération et continuerait à s'inscrire régulièrement comme si le cœur se contractait normalement (tout au plus sera-t-il peut-être moins ample). Les expériences déjà anciennes de Engelmann, Otto Franck, Hering, Knoll et celles plus récentes de Henrijean ont mis en pleine lumière cette indépendance des phénomènes électriques cardiaques liés au processus d'excitabilité et celle des phénomènes mécaniques qui n'en sont qu'une conséquence, d'intérêt négligeable au point de vue électrique (expériences sur le cœur arrêté).

Que cette inexcitabilité myocardique soit périodique ou continue, partielle ou régionale, elle n'en est pas moins incapable de réaliser l'image d'un bloc ou d'un trouble de la conduction auriculo-ventriculaire quel qu'il soit, aussi longtemps que le tissu dans lequel l'excitation naît et se propage est inaltéré. Elle peut uniquement modifier entre eux les rapports des phénomènes électriques et des déformations mécaniques.

Les expériences de Rylant sur le cœur strychnisé confirment d'ailleurs cette conception. Cet auteur signale en « effet que ce poison arrête le cœur, mais qu'à ce moment les formations nodales et conductrices continuent à battre et à conduire régulièrement ». Nous avons là un exemple typique du blocage se produisant entre le tissu autonome et le myocarde (1) arrêtant le cœur sans supprimer les manifestations mécaniques et électriques se dérou-

(1) La strychnine inhibe selon Rylant le synapse myocarde-tissu autonome, car elle ne change pas la chronaxie myocardique. Nos recherches confirment pleinement ce dernier point.

lant dans le tissu autonome. *La théorie de l'inexcitabilité myocardique pourrait par conséquent rendre éventuellement compte de certaines allorhythmies mécaniques, mais jamais, pensons-nous, d'une allorhythmie dépistée électrocardiographiquement.*

Nous avons cependant cherché à reproduire expérimentalement

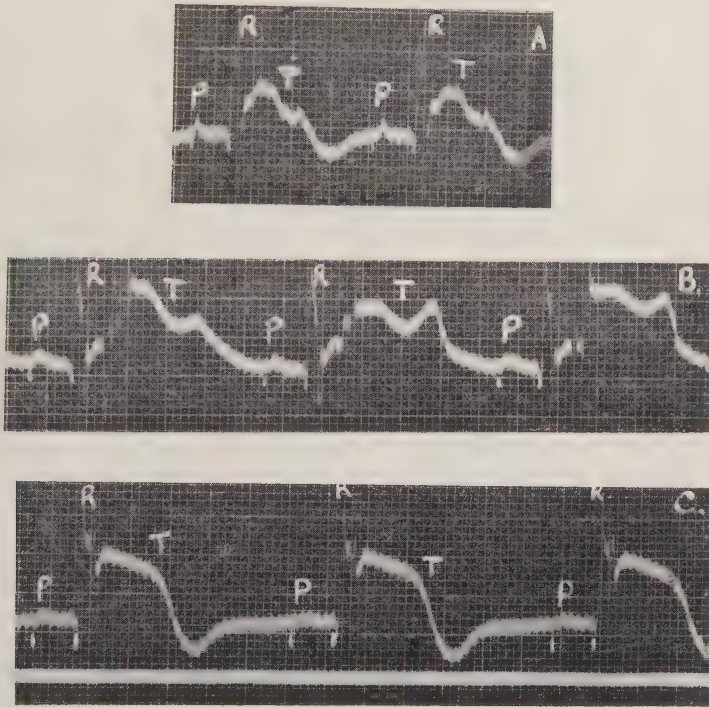


FIG. 13.

l'inexcitabilité du myocarde ou au moins une diminution de son excitabilité, sans altérer celle du tissu autonome.

Il va sans dire que c'est là une chose difficilement réalisable, tous les poisons injectés par voie intraveineuse agissant très rapidement sur les deux tissus différenciés du cœur, leur nature musculaire identique le faisant d'ailleurs prévoir. Nous avons essayé alors d'intoxiquer le seul myocarde du chien en enveloppant le cœur dans une compresse imbibée d'éphédrine. Inutile de dire que la circulation coronarienne formant à la surface du cœur un réseau très dense, avait vite fait d'empo-

sonner également le tissu autonome. Cependant, dans ce cas, le myocarde semblait atteint en premier lieu et sa chronaxie tripla alors que celle du faisceau de His était inchangée. Rien dans ces conditions ne laissait soupçonner sur l'électrocardiogramme un trouble de la conduction auriculo-ventriculaire (fig. 13).

Expérience du 3-22-32: chien de 6 kilos, compresse éphédrinée déposée directement sur le cœur :

	Chron. myoc.	Chron. his.	P. R. 100 ^{es} sec.
Avant (fig. 13 A.)	0,35	0,7	9
Pendant intoxic. (fig. B.)	0,7	0,9	9
— (fig. C.)	0,9-1	0,7-0,9	9-10

Dans les intoxications par l'éphédrine injectée par voie intraveineuse, nous avons également étudié comparativement la durée du temps de conduction P. R. en choisissant les expériences au cours desquelles la chronaxie hisienne était stable, alors que la chronaxie myocardique se modifiait d'un moment à l'autre dans de fortes proportions. Dans ces conditions, nous n'avons pas vu de rapports entre les troubles de la conduction et cette dernière.

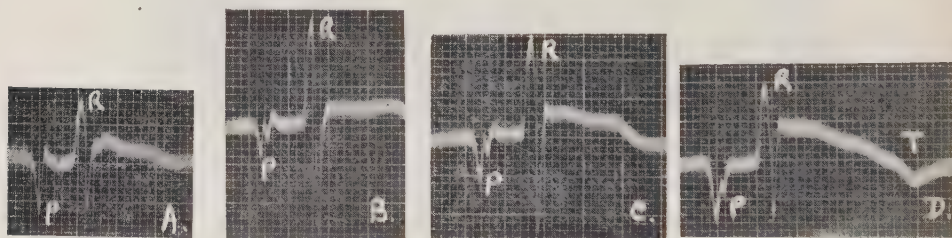


Fig. 14.

Exemple. Expérience du 22-7-32 (fig. n° 14) :

	Chron. myoc.	Chron. his.	P. R. en 100 ^{es} seconde
Intoxication par éphédrine.	0,4	2	12 (A)
	1,2	2,7	12 (B)
	2	2,2	13 (C)
	0,5	2	13 (D)

Avec l'ouabaïne, la strychnine, l'atropine, nous n'avons pas observé de modifications importantes de la chronaxie myocardique. aussi n'en tiendrons-nous pas compte ici. Ces poisons seront particulièrement étudiés dans le paragraphe suivant, d'autant plus qu'ils produisent en règle générale des troubles de la conduction.

*
* *

b) Allongement de l'espace P. R., blocs et variations de la chronaxie hisienne.

Etant donné que les seules variations de la chronaxie myocardique semblaient ne pas rendre compte des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire (ni de l'allongement de P. R. ni du bloc mis en évidence par l'électrocardiographie) nous nous sommes demandé si les variations de la chronaxie du tissu autonome pouvaient les justifier.

Pour ce qui nous concerne, c'est-à-dire dans les conditions expérimentales d'intoxication dans lesquelles nous nous sommes placés, nous n'avons observé qu'exceptionnellement un trouble de conduction auriculo-ventriculaire décelé par l'E. K. G. avec un chiffre normal des chronaxies hisiennes.

Le rôle de l'état d'excitabilité du tissu autonome sur la conduction était particulièrement évident avec des poisons comme l'atropine, la strychnine et l'ouabaïne qui ne modifiaient pratiquement pas la chronaxie myocardique, tandis que celle du faisceau de His devenait considérable, à tel point que l'excitation transversale restait rapidement sans réponse. *Parallèlement à la diminution de l'excitabilité hisienne l'espace P. R. s'allongeait progressivement puis la dissociation a. v. s'installait.*

L'éphédrine, dans certaines expériences au cours desquelles son effet sur le tissu autonome prédominait, nous a donné des résultats comparables.

Expérience du 26-7-32. Cœur *in situ* du chien éphédrinisé (fig. 15) :

	Chron. myoc.	Chron. his.	P. R.	en 100 ^{es} sec.
Avant intoxic.	0,3	1	10	(fig. 15 A)
Pendant —	0,5	1,7	12	(fig. 15 B)
	0,6	3	14	(fig. 15 C)
Repos + sérum chaud	0,3	1,7	12	(fig. 15 D)
	0,3	1,2	11	(fig. 15 E)

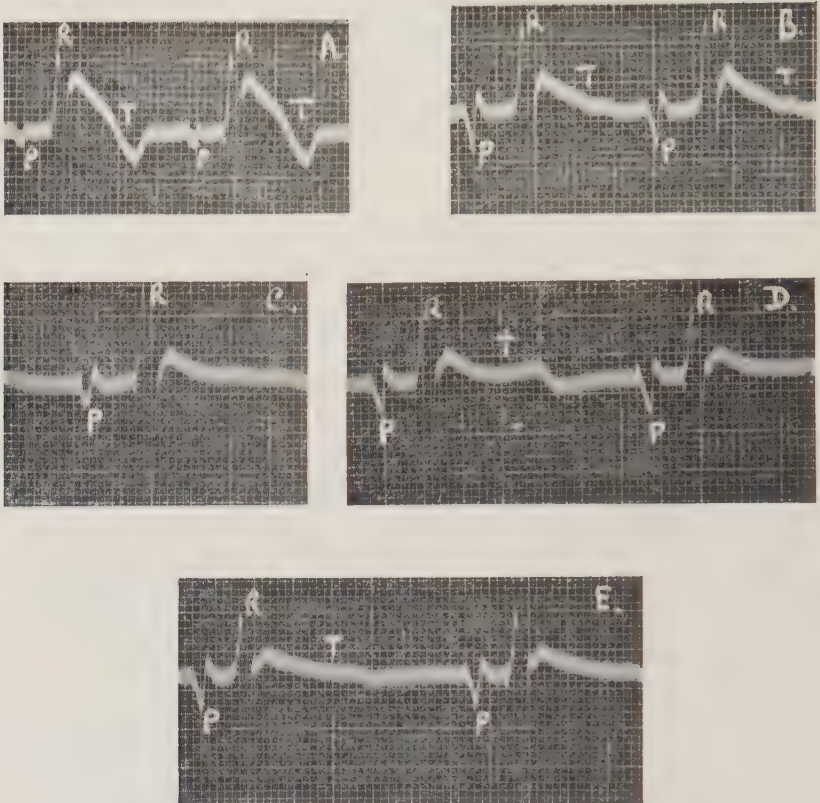


Fig. 15.

L'intensité des troubles de la conduction (durée de P. R.) nous a semblé, dans une certaine mesure, proportionnelle au taux de l'augmentation de la chronaxie hisienne, et leur évolution parallèle aux variations de cette dernière. Cependant il n'en est pas toujours ainsi. Nous en donnons la preuve par ce dernier exemple :

Expérience du 20-7-32. Intox. par éphédrine, cœur *in situ* du chien (fig. 16) :

Chron. myoc.	Chron. his.	P. R. en 100/100
0,7	1	12 (fig. 16 A)
0,8	1,4	15 (fig. 16 B)
0,75	2-3	12 (fig. 16 C)

Nous avons donné de ce défaut de parallélisme une explication plus haut (p. 138 et 139). Elle se vérifie d'ailleurs entièrement dans ce dernier exemple, car le bloc apparut sur l'E. K. G. aussitôt après la dernière mesure.

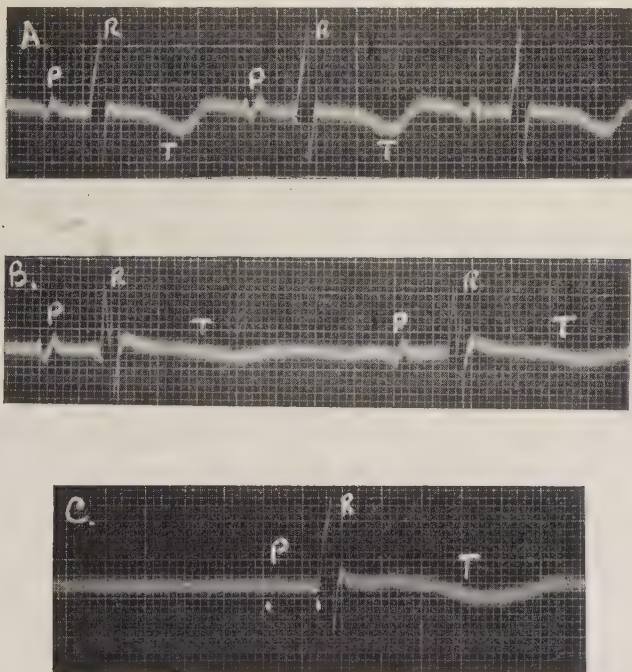


FIG. 16.

*
* *

Quelles conclusions peut-on tirer de l'ensemble des faits et observations que nous venons de passer en revue, concernant les rapports de la chronaxie et de la conduction normale et pathologique dans le cœur ?

On peut les résumer comme suit : le tissu autonome et le myocarde n'exigent pas pour assurer leur fonctionnement normal coordonné un hétérochronisme rigoureusement défini, c'est-à-dire fixé dans un rapport constant. Le chiffre absolu de chacun des termes

de ce rapport, c'est-à-dire des deux chronaxies respectives du cœur, semble avoir une importance beaucoup plus grande.

Parmi elles, la chronaxie hisienne semble régler pour la plus grande part la vitesse de conduction de l'onde d'excitation des oreillettes vers les ventricules. La chronaxie myocardique semble ne pas intervenir.

Il est dès lors, dans une certaine mesure, juste de dire que les dissociations auriculo-ventriculaires apparaissent lorsque le rapport initial des excitabilités cardiaques s'est modifié, *à condition que cette modification se soit faite aux dépens de la chronaxie hisienne.*

Comme beaucoup de poisons agissent à partir d'une certaine dose à la fois sur les deux chronaxies du cœur, il arrive que le rapport initial des excitabilités ne soit pas changé, quoique la valeur absolue des deux termes du rapport soit modifié. Les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire observés dans ces conditions nous semblent liés à la modification de la valeur absolue de la chronaxie hisienne, quel que soit l'état du rapport chronaxique.

L'augmentation de la chronaxie myocardique ne nous semble pas être susceptible d'expliquer les dissociations auriculo-ventriculaires enregistrées par l'électrocardiographe. Il n'en serait pas de même des dissociations enregistrées mécaniquement qui peuvent aller de pair dans certaines conditions avec une image électrocardiographique normale, c'est-à-dire une évolution normale du processus d'excitation dans le tissu qui l'engendre.

Il n'existe pas un parallélisme constant entre l'importance des troubles de conduction auriculo-ventriculaire et le taux des chronaxies hisiennes, car le déplacement du centre d'excitation dans l'oreillette, ou une dissociation auriculo-ventriculaire isorhythmique contrefont fréquemment un raccourcissement et parfois un allongement du temps de conduction. Les tracés et manifestations ultérieures en rendent compte.

Les troubles de la conduction secondaires à une excitation du pneumogastrique vont généralement de pair dans nos expériences avec une chronaxie hisienne peu modifiée et une chronaxie myocardique élevée. Nous n'attribuons pas le bloc à cette dernière, puisque celui-ci apparaît dans les excitations pneumogastriques pures, c'est-à-dire au cou, avec des chronaxies myocardiques et hisiennes toutes deux abaissées, parfois dans les mêmes proportions.

Pour ces blocs réflexes, ainsi que pour les blocs apparus au cours des intoxications progressives mais dans lesquelles le taux de la chronaxie hissienne mesurée par excitation transversale au niveau du sillon auriculo-ventriculaire *a suivi ou non* une marche régulièrement croissante ou même, comme cela nous est arrivé, est légèrement *descendu*, nous sommes obligés d'invoquer le mécanisme suivant : *La chronaxie du tissu autonome peut ne pas être uniformément modifiée par nos poisons, pour des raisons techniques et surtout anatomiques (distribution et état vasculaire anatomique ou fonctionnel). De cette manière naissent probablement dans le tissu de conduction des îlots à chronaxie très différente capables de s'opposer au passage de l'onde d'excitation.*

Nous attribuons *l'allongement du temps de conduction* auriculo-ventriculaire (espace P. R.) à une *augmentation homogène de la chronaxie du tissu autonome du cœur*. Pour obtenir le *blocage* de l'onde d'excitation et la dissociation consécutive des oreillettes et des ventricules, il faut, croyons-nous, une *augmentation inégalement distribuée de la chronaxie de ce même tissu*. Grâce à cet hétérochronisme, l'onde d'excitation est bloquée totalement ; elle sera seulement ralentie par une modification homogène de la chronaxie du tissu autonome.

Ces modifications locales de la chronaxie du tissu autonome peuvent évidemment échapper à nos moyens de mesure. Ceux-ci jugent, en effet, de l'état fonctionnel du tissu autonome *entier* sur l'examen d'un point localisé dans celui-ci (p. 120).

Cette remarque rend compte de ces cas exceptionnels de bloc, coexistant avec des chronaxies normales de façon absolue et relative, des blocs réflexes par excitation du pneumogastrique et enfin du défaut de parallélisme entre l'importance des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et le taux des chronaxies hissiennes.

Nos expériences nous conduisent par conséquent aux mêmes conclusions que Rylant pour qui les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire sont liés dans un grand nombre de cas à une transformation d'un système homogène à chronaxie unique (le tissu autonome normal) en un ou plusieurs territoires de chronaxies différentes, et cela quel que soit l'état du rapport chronaxique initial myocarde-tissu autonome (1).

(1) Rylant envisage encore un deuxième mécanisme du bloc pouvant intervenir

La loi de Lapicque, selon laquelle la conduction ne se fait dans un tissu que lorsque tous ses éléments constitutifs ont conservé les mêmes caractéristiques d'excitabilité, se vérifie par conséquent entièrement dans toutes ces expériences.

*
* *

Nous avons au cours de cet exposé fait allusion au rôle éventuel dans les anomalies de la conduction auriculo-ventriculaire, d'une modification de l'état réfractaire du tissu autonome ou du myocarde, car nous avons été frappé, surtout au cours de nos intoxications par l'éphédrine, de l'augmentation considérable de leur état réfractaire.

Alors que nous lançons habituellement notre excitation électrique dès le début de la décontraction ventriculaire, c'est-à-dire au début de la diastole, il fallait après une intoxication prolongée attendre le milieu de la diastole pour obtenir une réponse. A ce moment, les chronaxies étaient toujours modifiées et la conduction ralentie. La vitesse de récupération par un tissu contractile de sa propriété d'être excité et de se contracter à nouveau, mériterait une étude approfondie, car elle doit jouer un rôle capital dans la plupart des troubles de la conduction. Nous espérons reprendre ultérieurement à ce point de vue l'étude de la conduction auriculo-ventriculaire normale et pathologique.

dans un certain nombre de cas, à savoir le blocage du synapse ou zone de passage d'un flot à l'autre d'un même tissu fonctionnellement homogène, ainsi qu'entre ces flots homogènes et le myocarde avec lesquels ils sont accordés. La strychnine agirait sur le synapse myocarde-tissu autonome.

CHAPITRE II

Chronaxie et modifications de la phase rapide de l'électrogramme ventriculaire.

Les variations de potentiel électrique qui accompagnent l'excitation et la contraction du cœur ont depuis longtemps été mesurées et enregistrées grâce à divers appareils dont les plus anciens sont : le galvanomètre-boussole et après lui l'électromètre capillaire de Lippman. L'inertie de leur équipement sensible, les perturbations des potentiels cardiaques sous l'influence de la conduction au travers des tissus, exigeaient leur perfectionnement.

A sensibilité croissante on recourut successivement au galvanomètre d'Arsonval adapté par Einthoven à l'enregistrement optique du courant cardiaque (galvanomètre à corde), aux amplificateurs à lampes triodes, puis en dernier lieu à l'oscillographe cathodique que Rylant a récemment tenté d'appliquer à l'homme.

Quel que soit l'un de ces appareils employés, l'image obtenue est à peu près identique et peut être grossièrement analysée comme suit : une première image plus ou moins simple correspondant à l'activité auriculaire, suivie d'une image, toujours composée, correspondant à l'activité des ventricules.

Etant donné que dans nos recherches nous n'avons employé que le galvanomètre à corde type Einthoven, modifié par Bull, et que, d'autre part, en clinique humaine on se sert actuellement de façon courante de celui-là ou d'un appareil voisin produisant une image exactement superposable à la sienne, nous ne tiendrons compte ici que des variations provoquées de l'image électro-cardiographique obtenue avec cet appareil.

Elle se compose, comme toutes les autres, de plusieurs phases désignées par les lettres P. Q. R. S. T. (nomenclature de Einthoven).

L'image électro-cardiographique courante est, comme nous ve-

nons de le dire, le résultat de deux électrogrammes, l'un auriculaire, l'autre ventriculaire. Chacun de ceux-ci est formé par une variation rapide et une autre lente. Pour les ventricules, la première se désigne par les lettres Q. R. S., la seconde par la lettre T.

Les deux phases de l'électrogramme auriculaire ne sont pas apparentes dans les conditions habituelles de dérivation et de travail coordonné du cœur. On n'en voit qu'une seule désignée par la lettre P. Il est cependant possible dans certaines conditions de les enregistrer toutes les deux (exp. de Straub, Noyons, Samojloff, Kahn, Hering, H. Fredericq, Rylant, Petzetakis). On se rend compte alors que l'onde P. de l'électrocardiogramme classique est l'homologue auriculaire de la phase rapide Q. R. S. de l'électrogramme ventriculaire.

La phase lente auriculaire ne s'inscrit habituellement pas, parce que, comme celle du complexe ventriculaire, elle est en retard sur sa phase rapide et séparée d'elle par un espace de temps (P. R. homologue de l'espace S. T. de l'électrogramme ventriculaire). Par le fait même, cette phase lente auriculaire normalement doit interférer avec la phase rapide ventriculaire suivante. On la démasque en arrêtant les ventricules par écrasement du faisceau de His (H. Fredericq).

L'électrogramme des oreillettes et celui des ventricules s'inscrivent normalement l'un après l'autre. Il faut, semble-t-il, un certain laps de temps pour que l'onde d'excitation née dans l'oreillette atteigne le tissu d'excitation et de conduction ventriculaire. Ce laps de temps appelé encore temps de conduction auriculo-ventriculaire se mesure, comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, sur l'espace P. R., c'est-à-dire l'espace séparant le début de la phase rapide auriculaire du début de la phase ventriculaire correspondante Q. R. S. Nous avons étudié dans le chapitre précédent les rapports de son allongement et du bloc auriculo-ventriculaire complet avec la chronaxie du myocarde et du tissu autonome. En d'autres termes, nous nous sommes limités à l'étude en fonction de la chronaxie des *relations de temps* existant entre le début de l'électrogramme auriculaire et ventriculaire sans tenir compte des variations de la silhouette électrique elle-même. Ceci nous eût conduit trop loin pour l'électrogramme rapide auriculaire.

Il n'en sera plus de même pour ce qui concerne l'électrogramme ventriculaire dont la forme générale constitue pour les cardio-

logues une notion diagnostique et pronostique très importante. Nous étudierons uniquement sa phase rapide Q. R. S. parce qu'on ignore tout encore actuellement de l'onde lente T.

Nous étudierons successivement ses variations de forme et particulièrement celles du sommet R. (Q. et S. faisant très fréquemment défaut) en fonction de la chronaxie du myocarde et de celle du tissu autonome.

A. Nature de la phase Q. R. S. de l'électrocardiogramme ventriculaire.

Si l'accord est loin d'être fait entre les physiologistes sur le mécanisme et la nature de la phase lente T de l'électrogramme ventriculaire, il n'en est pas de même de sa phase rapide Q. R. S. Les uns voient dans chacun des accidents du complexe Q. R. S. l'image électrique de portions bien déterminées des ventricules successivement envahies par l'onde d'excitation, tandis qu'un autre groupe de physiologistes considère l'ensemble de Q. R. S. comme produit par chacune des unités cellulaires composantes du cœur, l'électrocardiogramme total étant la somme algébrique de tous ces Q. R. S. élémentaires.

Contre la première théorie, établissant un lien étroit entre la forme de l'E. Q. G. ventriculaire et l'architecture macroscopique du cœur (Gotsch, Kraus, Nicolaï), les arguments ne tardèrent pas de déferler. Les plus importants sont : la constance de la silhouette Q. R. S. à travers toute la série animale dont l'architecture cardiaque est d'autre part extrêmement variée ; la production de silhouettes électriques exactement superposables à celles d'un cœur complet, par des lambeaux minuscules d'oreillettes ou des ventricules (Rumke).

La forme de la phase Q. R. S. est par conséquent indépendante du chemin suivi dans le cœur par l'onde d'excitation mais semble être l'expression du dynamisme de n'importe quel fragment de tissu ou cellule vivante.

Les théories de Bayliss, Samojloff, et surtout de De Boer, considérant l'allure de Q. R. S. comme la résultante d'un conflit des négativités basales et apicales du cœur tombent sous les coups des mêmes critiques, malgré les expériences à première vue confirmatives de Boruttan et de De Boer.

On s'entend actuellement pour dire que dans chaque fibre du

cœur touché par l'onde d'excitation apparaît une variation électrique dont l'allure générale rappelle celle de l'électrogramme total. Celui-ci n'est que la somme algébrique de tous ces menus électrogrammes élémentaires nés dans toutes les portions du cœur.

Si pour une raison quelconque l'onde d'excitation est ralentie dans sa propagation ventriculaire, ou bien encore, si elle se propage plus vite dans un ventricule que dans l'autre, cette somme algébrique non seulement sera quantitativement modifiée, mais elle s'étalera en outre sur un espace de temps plus grand.

Ainsi s'expliquent les déformations de Q. R. S. après section expérimentale d'une des deux branches du faisceau de His (Eppinger, Rotherger, Lewis et Rothschild, etc.) et au cours de l'extrasystolie.

De Boer obtint des effets comparables avec des poisons ayant une action dromotrope négative (antiarine-vératrine) et montra que dans ces conditions la forme et surtout la largeur de l'onde R. se modifiaient.

Walser et Deglaude, expérimentant sur le cœur de grenouille avec l'atropine, l'ouabaïne, la convallamarine, dont le tropisme pour le tissu autonome du cœur et son action dépressive sur son excitabilité sont confirmés par nos expériences, ont observé un élargissement du complexe Q. R. S. de l'électrogramme ventriculaire.

De l'ensemble de ces données retenons les points suivants :

1° La phase rapide Q. R. S. de l'électrogramme ventriculaire (sans tenir compte de la phase T qui relève peut-être dans une certaine mesure du même mécanisme) est l'expression de la variation de potentiel engendrée dans chaque élément musculaire (tissu autonome et myocarde) constitutif du cœur touché par l'onde d'excitation et additionnée de façon algébrique.

2° La rapidité de la variation du potentiel est fonction de la vitesse de propagation de l'influx stimulateur, en d'autres termes de la chronaxie du tissu dans lequel il se propage (L. Lapique).

Les conditions de modification de la phase rapide de l'électrogramme ventriculaire pourraient par conséquent être énoncées comme suit :

Toute altération de la vitesse de propagation de l'influx d'excitation soit dans le tissu autonome, soit dans les myomes striés eux-mêmes,

modifiera la rapidité de leur variation de potentiel et élargira l'image graphique Q. R. S.

Nous nous proposons d'examiner, maintenant : 1° si l'augmentation de la seule chronaxie hisienne peut produire cette déformation ;

2° Si l'augmentation de la seule chronaxie myocardique peut élargir à elle seule la phase rapide de l'électrogramme ventriculaire.

*
* *

B. Phase Q. R. S. de l'électrogramme ventriculaire et chronaxies cardiaques.

1° Matériel :

Toutes les expériences invoquées dans ce chapitre ont été faites sur le cœur *in situ* du chien. Ce sont d'ailleurs les mêmes qui ont servi déjà dans le chapitre précédent pour l'étude des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, qui nous fourniront maintenant les documents graphiques nécessaires à l'étude des rapports des chronaxies cardiaques avec les variations de la phase Q. R. S. de l'électrogramme ventriculaire. Le nombre des expériences, le poids des animaux, la méthode et la nature des intoxications employées pour modifier la chronaxie de leur cœur, les conditions générales des expériences et la façon d'enregistrer les tracés électriques ont déjà été définies à cette même occasion, nous n'y reviendrons donc plus ici.

*
* *

2° Types des altérations du Q. R. S. étudiés.

Les altérations de la phase Q. R. S. de l'électrogramme ventriculaire que nous étudierons ici sont celles que l'on attribue généralement à un trouble de la conduction intraventriculaire de l'excitation sinu-sale. Elles ont été mises en évidence à la suite de destructions expérimentales ou pathologiques d'un segment du tissu autonome intraventriculaire.

Ces altérations portent ou bien sur la hauteur du Q. R. S. ou bien sur sa largeur, ou bien encore sur l'épaisseur de ses

branches. Dans quelques circonstances les rapports de direction de Q. R. S. et de l'onde T qui lui fait suite, doivent être également retenus. Ainsi dans le bloc dit « d'une branche » du faisceau de His (Eppinger, Rothberger, Lewis, etc.), la plus grande déflexion du complexe Q. R. S. est dirigée en sens inverse de l'onde T., elle est même plus large et plus ample que normalement (fig. 29, D).

L'élargissement de Q. R. S. et la diminution de son amplitude correspondent en général à un ralentissement de l'onde d'excitation dans les deux ventricules. Celui-ci a pour effet d'étaler la somme algébrique des électrogrammes élémentaires ventriculaires dont la force électromotrice propre est nécessairement inférieure à la somme de tous les électrogrammes simultanés. Cet élargissement avec écrasement de Q. R. S. s'accompagne en général de crochétages et d'épaississement de ses branches. Ces derniers caractères rendent également compte du ralentissement des variations des potentiels dans les ventricules. Rothschild et Oppenheimer ont décrit sous le nom de bloc des arborisations terminales du faisceau de His, les images réunissant les caractères que nous venons d'énumérer. On les attribue actuellement plutôt (Scherf, Mahaim) à un bloc simultané des deux branches du faisceau de His.

Lorsque le bloc porte sur une seule branche, chose réalisée exceptionnellement selon I. Mahaim, Q. R. S. est plus ample que normalement et l'onde T lui est opposée ; la largeur de Q. R. S. serait dans ce cas peu altérée.

Nous ne rapporterons jamais nos images électrographiques à la valeur moyenne de la phase Q. R. S. relevée chez le chien et prise comme étalon de comparaison ; mais dans chaque expérience nous comparerons les images modifiées, à la première enregistrée avant toute intoxication.

..

3^o Observations personnelles concernant les variations de la phase Q. R. S. de l'électrogramme ventriculaire et leurs rapports avec la chronaxie hisienne et myocardique.

a) *Rapports des variations de Q. R. S. avec l'état du tissu autonome du cœur.*

De l'avis unanime des auteurs, l'allure de la phase Q. R. S. de

l'électrogramme ventriculaire dépend de la vitesse de propagation dans les ventricules de l'onde d'excitation née dans le sinus ou le présinus (Rylant). On prit dès lors son élargissement, son épaississement et son crochetage comme le critère d'une propagation ralentie dont les uns rendaient responsable la déficience des propriétés du myocarde, les autres accusant au contraire le tissu autonome. Ces derniers réunissaient le plus de partisans, mais tous deux basaient leur opinion sur des arguments d'analogie ou de probabilité. En dehors de Mahaim, personne n'apporta en faveur de l'une ou de l'autre hypothèse un faisceau impressionnant de faits précis relevés directement sur le cœur.

A la place des documents anatomiques de Mahaim, nous avons voulu apporter des mesures chronaximétriques, afin de nous rendre compte à leur lumière, du bien-fondé de la théorie hisienne et ensuite de la théorie myocardique, invoquée pour expliquer les altérations de la phase rapide Q. R. S. de l'électrogramme ventriculaire. De cette façon nous espérions même pénétrer plus avant dans leur mécanisme intime que ne le peut l'examen anatomique même microscopique auquel certains troubles fonctionnels susceptibles de contrefaire exactement les effets des troubles organiques doivent totalement échapper.

Nous allons donc successivement examiner les rapports de la phase Q. R. S. de l'électrogramme ventriculaire :

1° avec certains critères graphiques capables, à défaut d'une mesure de chronaxie, de nous renseigner fidèlement sur l'état du tissu autonome intracardiaque ;

2° avec la chronaxie du tissu autonome lui-même, mesurée par notre méthode.

α) Q. R. S. et conduction auriculo-ventriculaire.

De Boer a constaté, dans ses expériences faites à l'aide de divers poisons, que l'élargissement de R. est parallèle à l'allongement de l'espace P. R. de l'électrocardiogramme. En d'autres termes, l'allongement de la conduction auriculo ventriculaire produit par certains poisons s'accompagne toujours d'un élargissement de la phase Q. R. S. de l'électrogramme ventriculaire. Cet auteur en conclut, sans autres preuves, que le poison produisant ces altérations électrocardiographiques présente un tro-

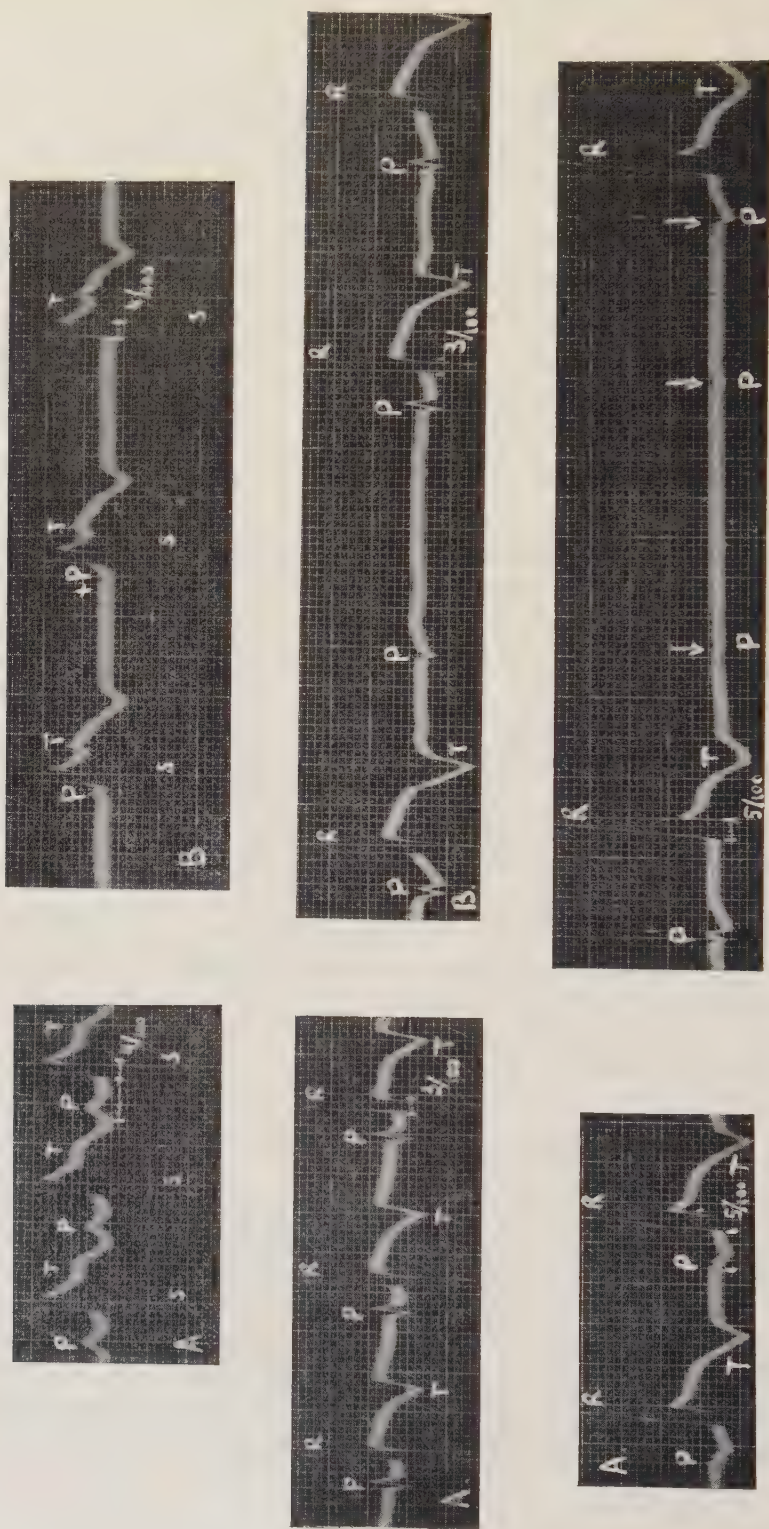


Fig. 17, 18 et 19. — A. Electrocardiogrammes avant l'intoxication : Q. R. S. : 4-3 et 5/100 de sec. — B. Electrocardiogrammes au cours du bloc réflexe déterminé par la 1^{re} injection de 10 centigr. d'éphédrine. Q. R. S. n'est pas modifié dans sa largeur : 4-3 et 5/100 de sec.

pisme particulier pour le tissu autonome du cœur qu'il rend directement responsable de ce type d'altérations.

Nous nous sommes demandé si la durée de l'espace P. R. variait toujours parallèlement à celle de Q. R. S. et si dans l'affirmative elle était susceptible de nous fournir des indications précises sur l'état d'excitabilité du tissu autonome ventriculaire. En d'autres termes, le seul allongement de P. R. est-il un signe fidèle pour caractériser le mécanisme des élargissements associés du complexe Q R. S. ?

Pour nous en assurer, nous avons relevé comparativement les durées de l'espace P. R. et du complexe Q. R. S. au cours des intoxications du cœur. Nous avons uniquement retenu les expériences faites avec l'éphédrine parce que son tropisme pour le tissu autonome du cœur est certain, étant donné nos mesures chronaximétriques et en outre parce que cet alcaloïde détermine seulement tardivement un bloc auriculo-ventriculaire. Cela nous permettait de suivre très longtemps les allongements de l'espace P. R. et les variations simultanées de Q. R. S.

On peut *a priori* affirmer que dans un grand nombre de cas l'allongement de P. R. doit s'accompagner d'un élargissement de Q. R. S. On admet en effet, et les expériences rapportées dans le chapitre précédent le montrent clairement, que la durée du temps de conduction auriculo-ventriculaire (P. R.) est liée directement à l'état d'excitabilité du tissu autonome unissant les oreillettes aux ventricules. L'allongement de ce temps (P. R.) exige une augmentation homogène de la chronaxie de ce tissu de jonction, car s'il n'en était pas ainsi l'onde d'excitation sinusale au lieu d'être ralentie serait bloquée. L'hétérochronisme du tissu de jonction auriculo-ventriculaire, à notre avis, est la cause de la dissociation toxique ou nerveuse auriculo-ventriculaire.

On s'imagine fort bien qu'en amont et en aval de cet ilot à chronaxie hétérogène cause du bloc, le tissu autonome puisse avoir conservé une chronaxie normale, ou en présente une anormale, modifiée par le poison envisagé.

Si dans le segment du tissu autonome en aval du point de blocage, c'est-à-dire dans le faisceau ventriculaire, la chronaxie autonome est restée normale, l'image Q. R. S. ne sera pas modifiée : c'est ce que l'on observe dans les blocs réflexes et dans les blocages toxiques précoces du début de l'empoisonnement (fig. 17, 18, 19 A et B), allant de pair avec un chiffre normal ou presque de la chronaxie transversale hisienne.

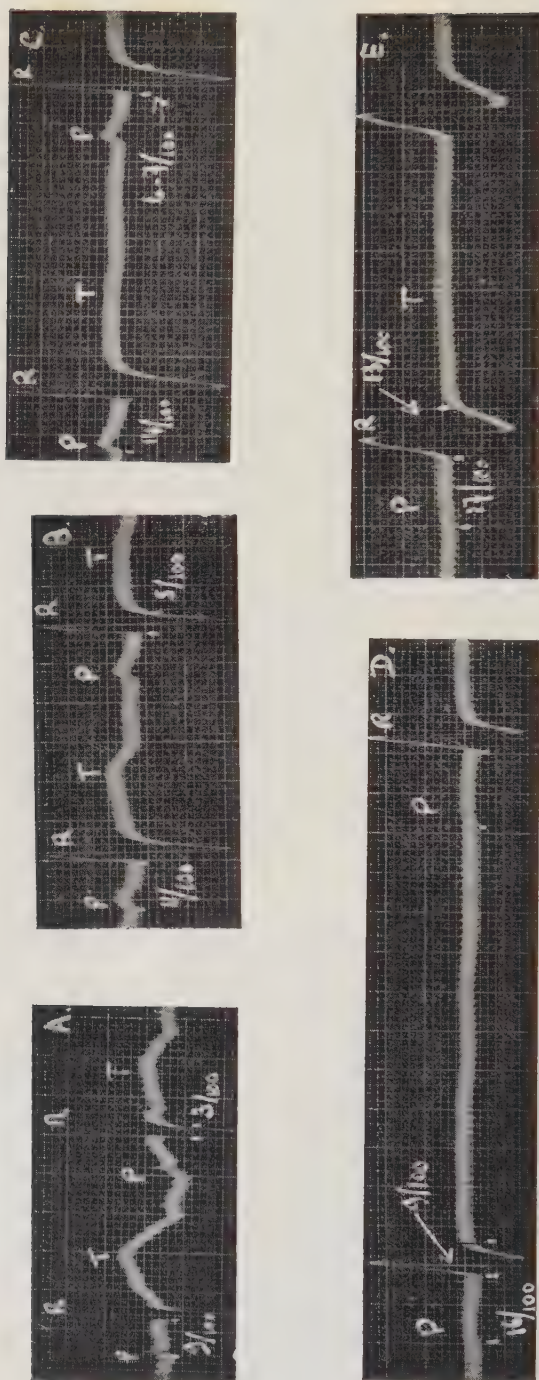


FIG. 20. — Intoxication du cœur *in situ* du chien par l'éphédrine.

Au contraire, au cours des blocs survenant tardivement après une intoxication prolongée par l'éphédrine, l'ouabaïne, l'atropine, la strychnine, l'image Q. R. S. de l'électrogramme ventriculaire est toujours fortement altérée. Elle est ou bien très ample ou bien écrasée, mais toujours très élargie, crochetée, et ses branches sont fortement épaissies (fig. 6-7 8). Dans ces conditions, la chronaxie du tissu autonome ventriculaire sous-jacent au noyau du blocage est toujours fortement modifiée.

En effet, au cours des empoisonnements par l'éphédrine surtout, la phase de dissociation toxique est tardive. Elle est précédée pendant un temps très long d'un allongement progressif de P. R. Celui-ci ne peut être que l'expression d'une diminution homogène des propriétés d'excitabilité et de conduction du tissu de jonction auriculo-ventriculaire puisque, s'il n'en était pas ainsi, il y aurait blocage.

Une telle atteinte toxique homogène de cette portion du tissu autonome a beaucoup de chances de dépasser ce segment auriculo-ventriculaire et d'atteindre le reste du tissu autonome. On peut dire *a priori* que P. R. et Q. R. S. doivent donc évoluer dans le même sens.

Bien plus, ils devraient évoluer parallèlement, de façon rigoureuse si l'intoxication agissait également sur tout le cœur et si le tissu autonome présentait partout la même affinité pour le poison envisagé. Mais étant donné que l'intoxication même expérimentale est souvent inégalement répartie pour des raisons anatomiques ou fonctionnelles indépendantes de notre technique, il faut prévoir que l'évolution de P. R. et de Q. R. S. ne sera pas constamment et exactement parallèle, sans compter les faux raccourcissements de P. R. par dissociation isorythmique que nous avons déjà signalés dans le chapitre précédent.

En résumé, Q. R. S. s'allongera, en règle générale, quand P. R. s'allonge sous l'effet d'un poison, mais leurs variations peuvent ne pas être exactement proportionnelles.

Voici maintenant ce que nous montrent à ce propos nos expériences faites à l'aide de poisons :

1° Dans la plupart des cas, les variations de P. R. et Q. R. S. sont parallèles.

Intoxications par l'éphédrine.

Expérience du 23-1-32 (fig. 20) :

P. R. en 100 ^{es} de sec. :	10 (A)	— 12 (B)	— 14 (C)	— 16 (D)	— 17 (E).
Q. R. S.	—	— 3-4	— 6	— 8	— 9 — 14.

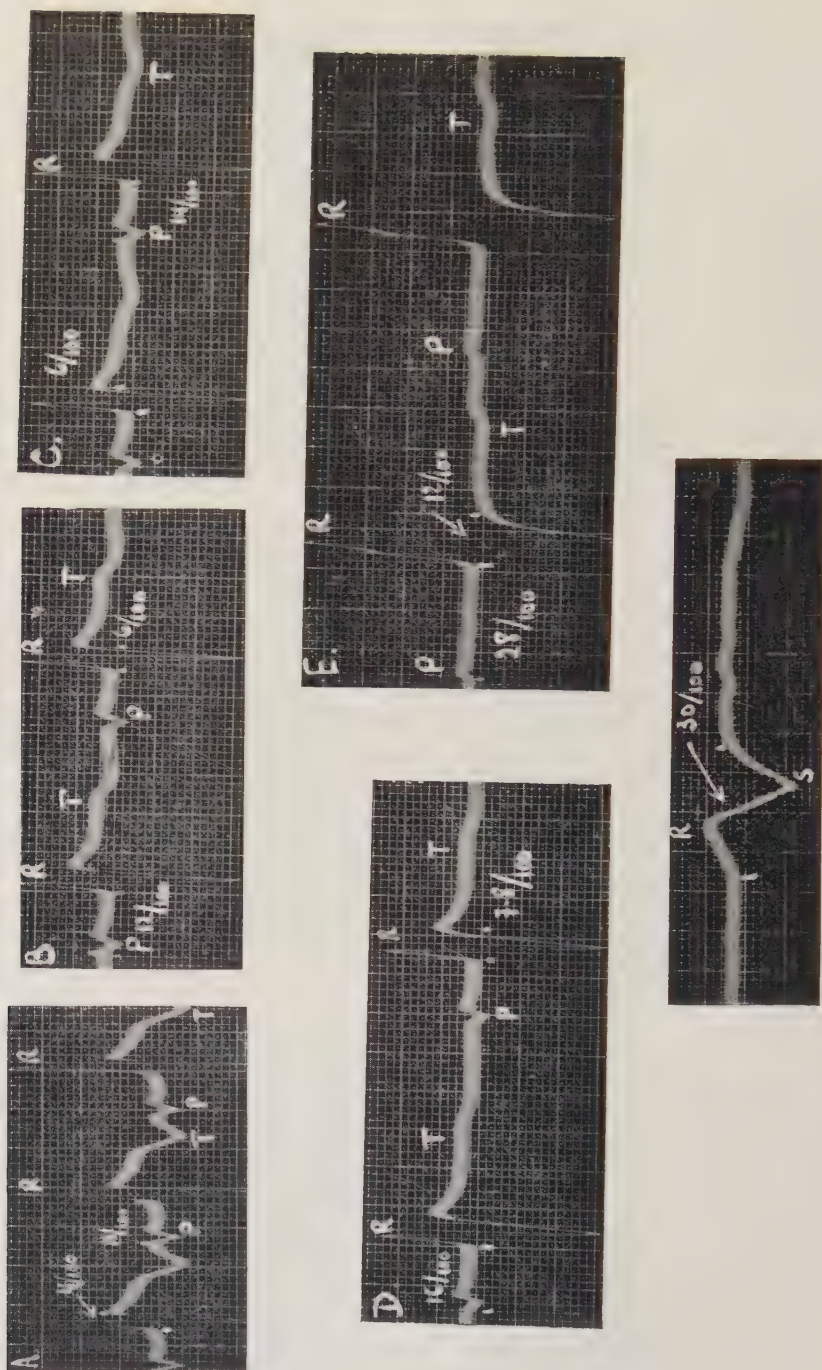


FIG. 21.

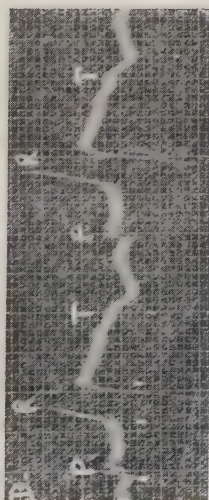
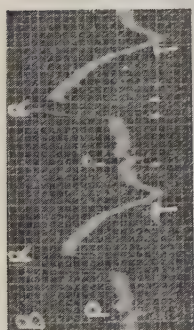
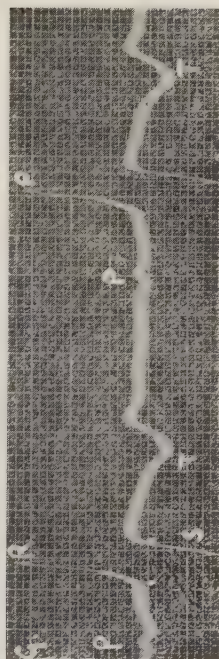
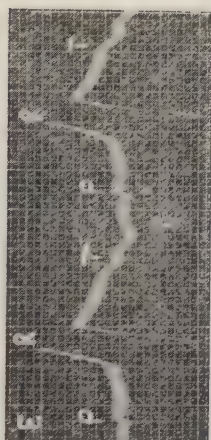


Fig. 22.

Expérience du 22-6-32 :

P. R. en 100^{es} de sec. : 11 - 13 - 12 - 13 - 14 - 14 - 16 - 18.
Q. R. S. — — : 4 - 5-6 - 6 - 6 - 7 - 7-8 8 - 9.

Expérience du 2-7-32 :

P. R. en 100^{es} de sec. : 9 - 14 - 18 - 18 - 16 - 14.
Q. R. S. — — : 4 - 6 - 7 - 8 - 7 - 6.

Expérience du 25-7-32 (fig. 21) :

P. R. en 100^{es} de sec. : 10 (A) - 14 (B) - 15 (C) - 16 (D) - 28 (E).
Q. R. S. — — : 4 - 5 - 6 - 7 - 10.

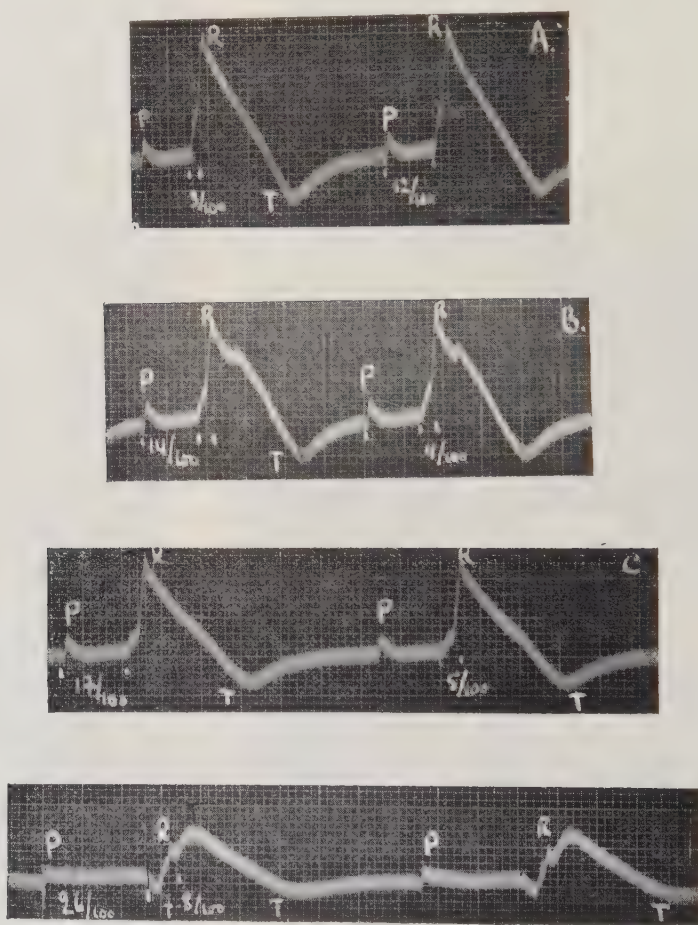


FIG. 23.

Intoxication par l'atropine.

Expérience du 10-6-32 (fig. 23) :

P. R. en 100^{es} de sec. : 12 (A) — 14 (B) — 16 (C) — 26 (D).
Q. R. S. — — : 4 — 4 — 5-6 — 7.

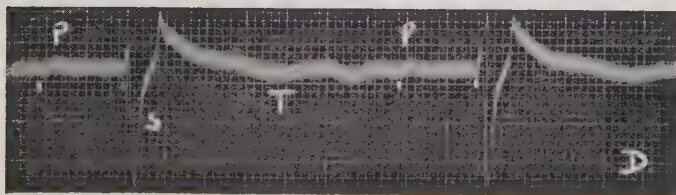
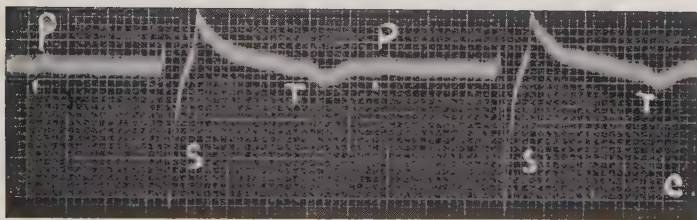
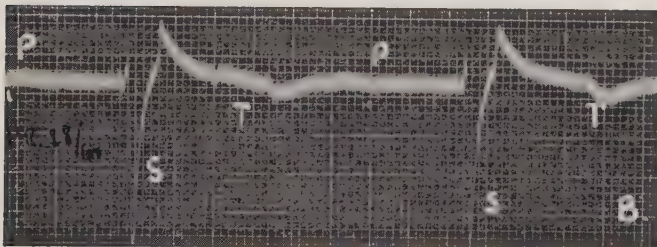
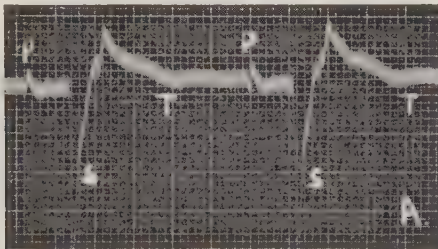


FIG. 24.

Intoxication par la strychnine.

Expérience du 2-8-32 (fig. 22) :

P. R. en 100^{es} de sec. : 9 (A) - 10 (B) - 12 (C) - 14 (D) - 18 (E) - 26 (F) - 20 (G).
Q. R. S. — — : 4 - 5 - 7 - 10 - 12 - 14 - 10.

2^o Dans quelques expériences, P. R. s'allongeait progressivement tandis que Q. R. S., après avoir évolué dans le même sens et parallèlement, se stabilisait à un certain taux d'élargissement.

Expérience du 13-6-32 avec l'éphédrine (fig. 24) :

P. R. en 100^{es} de sec. : 10 - 11 - 12 - 12 (A) - 26 (B) - 30 (C).
Q. R. S. — — : 4 - 5 - 8 - 9 - 9 - 9.

3^o Enfin, nous avons observé le phénomène inverse, c'est-à-dire une augmentation progressive de Q. R. S. avec un espace P. R. stabilisé ou diminuant même parfois.

Expérience du 11-7-32 avec éphédrine :

P. R. en 100^{es} de sec. : 8 - 12 - 13 - 16 - 16 - 16 - 16
Q. R. S. — — : 4 - 4 - 5 - 5 - 9 - 9 - 16.

Expérience du 14-3-32 par l'éphédrine (fig. 25) :

P. R. en 100^{es} de sec. : 11 (A) - 12-13 (B) - 13 (C) - 10 (D) - 8 (E)
Q. R. S. — — : 4 - 7 - 6 - 11 - 12.

Dans ces expériences au cours desquelles P. R. se raccourcissait, il s'agissait, comme le montrent les figures 25 D et E, d'un de ces faux raccourcissements par dissociation auriculo-ventriculaire isorythmique, dont nous avons parlé à diverses reprises.

Toutefois, d'autres raisons, comme nous l'avons déjà dit, font que le parallélisme de l'évolution de P. R. et Q. R. S. n'est pas toujours étroit. En effet, si pour une raison quelconque l'intoxication prédomine sur le tissu de jonction auriculo-ventriculaire, P. R. s'allongera plus que Q. R. S. ne s'élargira jusqu'à ce que l'onde d'excitation sinusale soit bloquée par hétérochronisme. De même l'intoxication peut prédominer sur le tissu autonome ventriculaire et même plus particulièrement sur une des deux branches seulement du faisceau de His, ou même sur une ou plusieurs de ses arborisations. Dans ce cas, Q. R. S. sera plus déformé que P. R. (fig. 25) et pourra atteindre une largeur d'autant plus consi-

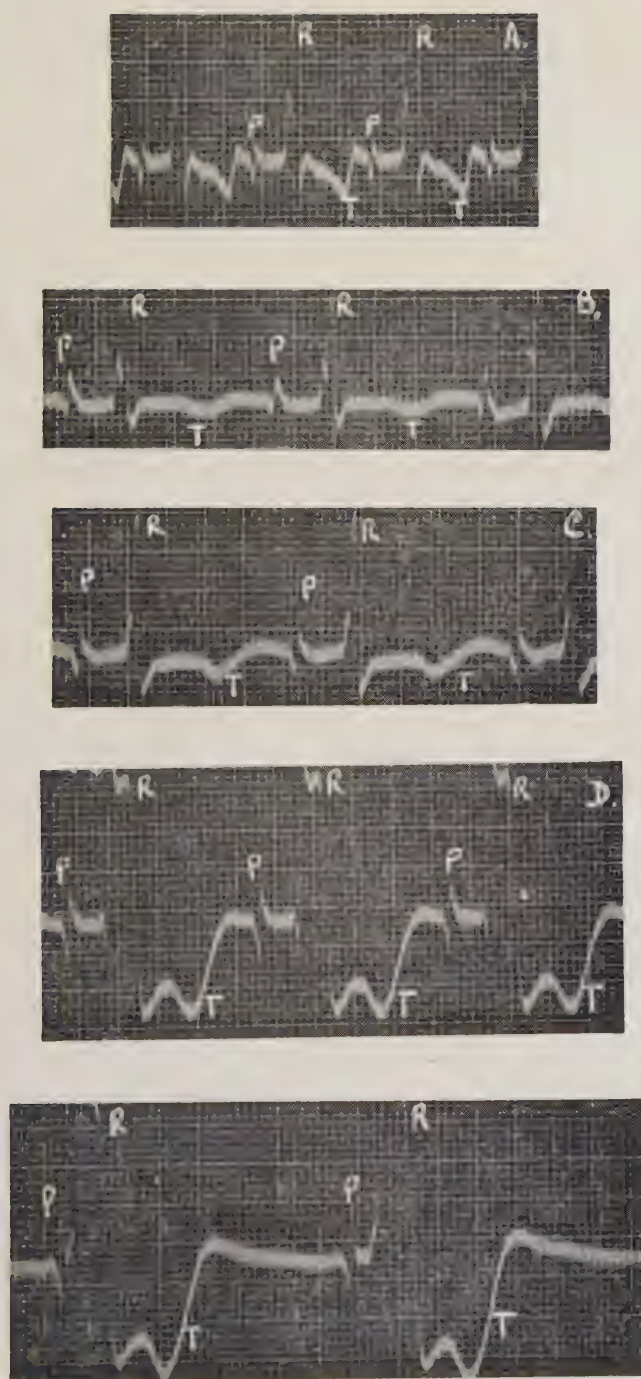


Fig. 25.

dérable que l'altération de la conduction est plus profonde ou que le chemin détourné pour atteindre le myocarde correspondant est plus long (fig. 25 D-E et fig. 29 D). Mais quelles que soient les restrictions que la raison et l'expérience nous imposent, concernant les rapports quantitatifs étroits de Q. R. S. et P. R., il *reste certain que dans nos intoxications à l'aide de poisons du tissu autonome, toute allération dans le sens d'un allongement de P. R. entraîne très fréquemment, et rapidement sinon d'emblée, une allération de même sens de Q. R. S.*

Dès qu'il existe un blocage, comme celui-ci est lié à l'hétérochromisme localisé du tissu de jonction auriculo-ventriculaire, on ne peut plus prévoir l'état de Q. R. S., c'est-à-dire du tissu autonome sous-jacent à ce point, puisque celui-ci peut avoir conservé ou non ses propriétés. Si celles-ci sont altérées, comme cela s'observe dans les blocs toxiques survenant après une intoxication prolongée, Q. R. S. sera modifié.

* *

Conformément aux observations d'un grand nombre d'expérimentateurs, nous arrivons donc à cette première constatation, à savoir que l'allongement de l'espace P. R. associé à un élargissement de la phase rapide Q. R. S. de l'électrogramme ventriculaire indique presque à coup sûr un trouble à peu près homogène des fonctions du tissu autonome du cœur, principalement de sa portion allant depuis le nœud de Tawara jusqu'aux arborisations ventriculaires terminales du faisceau de His.

L'élargissement de Q. R. S. observé dans ces conditions peut donc être avec raison attribué à une anomalie de la propagation de l'onde d'excitation à travers le tissu autonome ventriculaire.

Nous allons vérifier maintenant d'une autre manière ce dernier point, en recherchant si à l'élargissement de l'image Q. R. S. de l'électrogramme ventriculaire correspond une diminution de l'excitabilité hisienne, appréciée par la mesure de sa chronaxie.

β) Q. R. S. et chronaxie hisienne.

Pour démontrer de façon péremptoire l'absence ou l'existence d'un lien de cause à effet entre la chronaxie du tissu autonome ventriculaire et l'élargissement du complexe rapide Q. R. S. de

l'électrogramme ventriculaire, il était souhaitable de modifier par un poison sélectif cette seule chronaxie à l'exclusion absolue de l'autre. Nous l'avons réalisé avec deux poisons : le sulfate de strychnine et l'ouabaïne. Ceux-ci ne modifient pratiquement pas la chronaxie du myocarde. Ainsi, après des intoxications prolongées et fortes par l'ouabaïne du cœur *in situ* du chien, allant jusqu'à son arrêt en diastole, le myocarde reste parfaitement excitable mécaniquement et électriquement et sa chronaxie n'est pas modifiée.

Nous ne parlerons donc pas dans ce paragraphe des intoxications par l'éphédrine, car ce poison, tout en ayant un tropisme bien démontré pour le tissu autonome du cœur, atteint assez rapidement aussi le myocarde. Il en est de même pour le curare et l'atropine.

Etant donné l'absence de modifications de la chronaxie du myocarde sous l'action de la strychnine et de l'ouabaïne et la constance d'autre part sous l'effet de ces mêmes poisons, que les vagues soient ou non sectionnés, de troubles importants de la conduction auriculo-ventriculaire et de l'allure de Q. R. S. de l'électrogramme ventriculaire, nous possédions déjà une première probabilité en faveur des rapports certains de Q. R. S. et de l'état du tissu autonome.

Mais voici des mesures établissant bien que ces poisons augmentent considérablement la chronaxie du faisceau de His et que simultanément Q. R. S. s'élargit.

Intoxication par la strychnine du cœur in situ du chien.

Expérience du 2-8-32 :

	Chron. moyen.	Chron. his.	Q. R. S. en 100 ^{es} de sec.
Avant intoxication :	0,5	0,9	4
Pendant —	0,55	1,5	5-6
	0,55	1,9	8

Expérience du 2-8-32 (fig. 26) :

	Chron. moyen.	Chron. his.	Q. R. S. en 100 ^{es} de sec.
Avant intoxication :	0,45	0,8	3-4 (fig. 26 A)
Pendant —	0,5	1,2	5-6 (26 B)

Intoxication par l'ouabaïne.

L'ouabaïne détermine, ainsi que nous l'avons déjà dit précédemment, une dissociation auriculo-ventriculaire précoce, mais

en outre elle déforme considérablement les électrogrammes ventriculaires. Dès la première injection de 4 milligrammes de ce

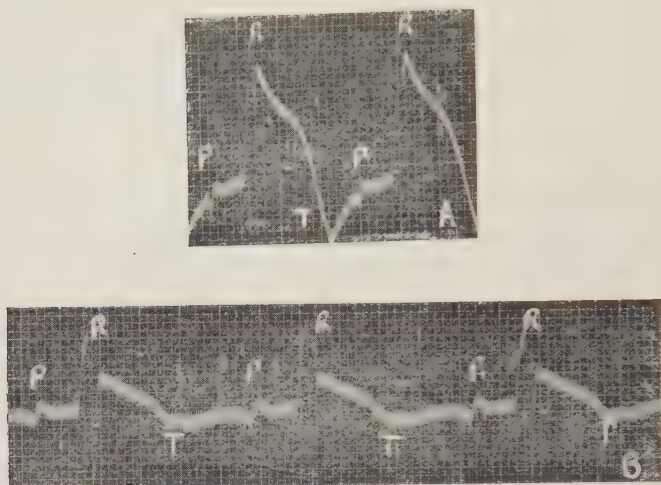


FIG. 26.

glucoside et toujours à partir de la deuxième, les complexes Q. R. S. s'élargissent considérablement. Ils se crochètent et s'épaississent (fig. 8, 28, 29), souvent ils deviennent plus amples

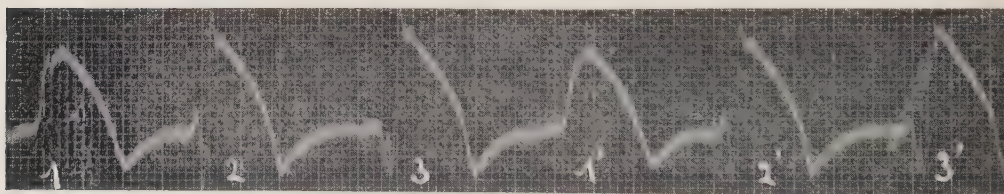


FIG. 27. — Intoxication du cœur *in situ* du chien par l'ouabaïne. Atypie ventriculaire périodique, rythmée par trois. Tous les 3 complexes, l'allure de Q. R. S. est la même.

et parfois ils se rapetissent. Ils sont très souvent enfin tous différents les uns des autres. Dans certains cas, cependant, cette atypie ventriculaire survient de façon périodique (fig. n° 27).

Avec l'intoxication croissante, les diverses altérations de Q. R. S.

s'exagèrent encore (fig. 28), de telle sorte que les derniers complexes ventriculaires avant la fibrillation terminale sont anormalement larges, crochetés, écrasés ou très amples avec une onde T. inversée et opposée (fig. 29 D).

Or dans trois de ces expériences sur cinq, tout à fait caractéris-

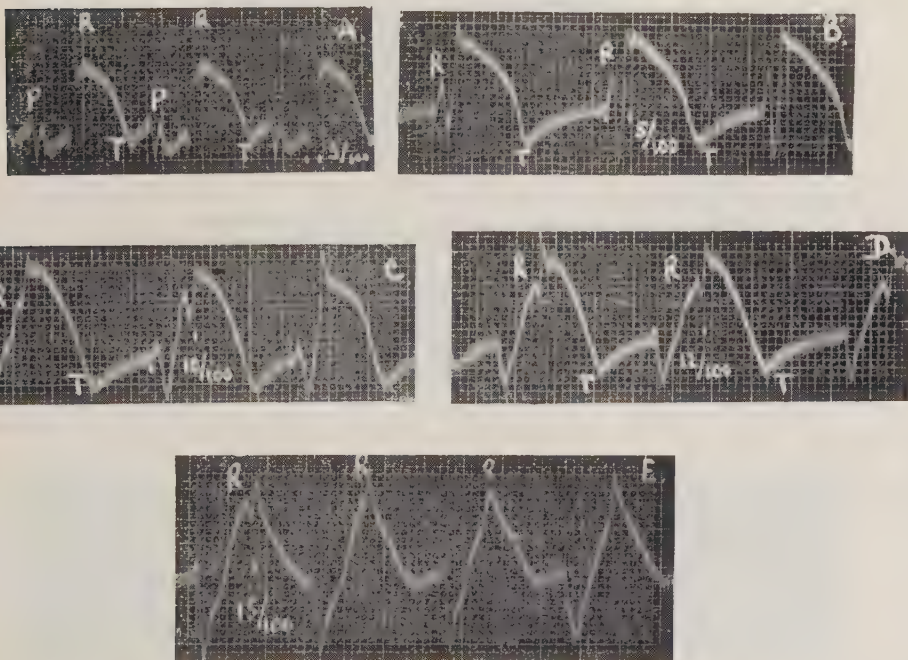


FIG. 28. — Intoxication progressive du cœur *in situ* du chien par l'ouabaïne. — A. Tracé témoin. — B. C. D. au cours de l'intoxication ; Q. R. S. s'élargit progressivement, la chronaxie du myocarde n'a pas changé, celle du tissu autonome s'est progressivement élevée.

tiques, la chronaxie myocardique comme pour la strychnine n'avait rigoureusement pas changé ; dans une quatrième elle était seulement doublée, alors que celle du faisceau de His mesurée au niveau du sillon auriculo-ventriculaire après s'être rapidement élevée, ne pouvait plus être mesurée, notre batterie d'accumulateurs (20 volts) ne suffisant plus pour l'exciter.

Expérience du 28-7-32 (fig. 29).

	Chron. moyen.	Chron. his.	Q. R. S. en 100 ^{es} de sec.
Avant intoxication :	0,25	0,5 - 0,6	3 (A)
Pendant —	—	—	6 à 10 (B)
	0,3	+ 19	7 à 10 (C)
Immédiatement avant la fibrillation.	0,5	?	14-15 (D)

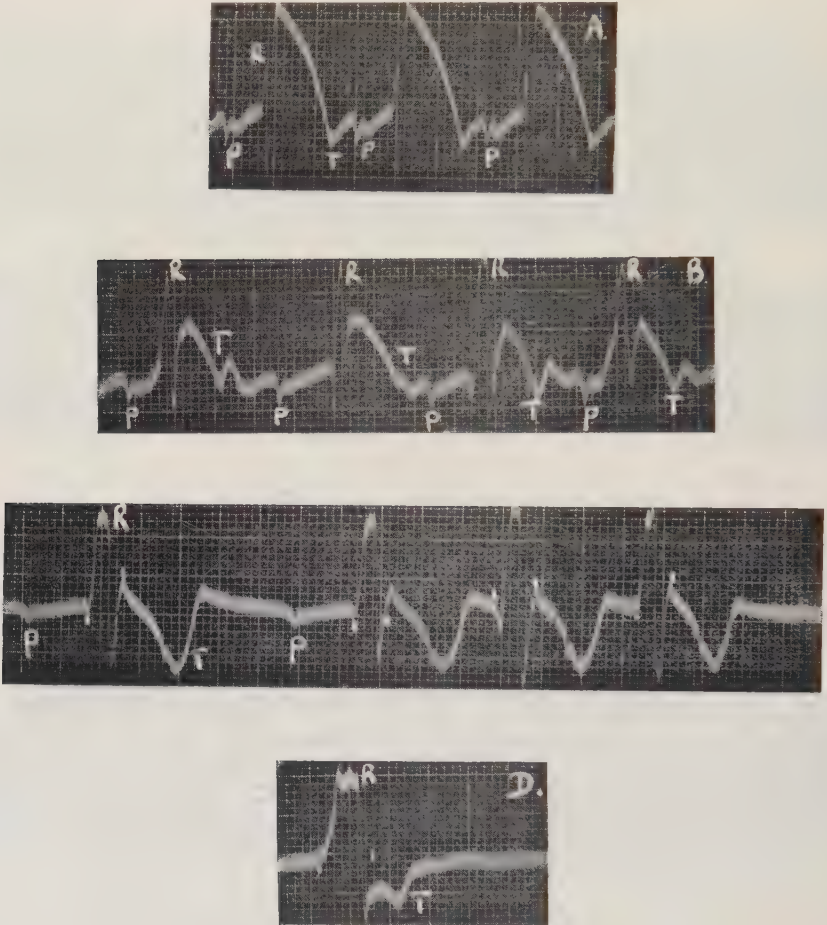


FIG. 29.

Expérience du 1-8-32 (fig. 5) :

	Chron. moyen.	Chron. his.	Q. R. S. en 100 ^{es} de sec.
Avant intoxication :	0,4	1 - 1,2	3-4
Pendant —	0,55	1	4-5 (fig. 5 A)
	0,45	+ 9	6-8
	0,55	+ 9	+ 10 atypie (5 D)
	0,4	10	+ 10 atypie (5 E)

*
* *

L'existence d'une relation étroite entre l'état d'excitabilité du tissu autonome et l'élargissement, l'épaississement, le crochétage, du complexe Q. R. S. de l'électrogramme ventriculaire ne nous semble dès lors plus douteuse.

Ces accidents sont bien l'image d'une propagation plus lente de l'onde d'excitation à travers le faisceau de His.

Nous n'avons cependant pas pu établir, pas plus que pour la durée de l'espace P. R., un rapport quantitatif rigoureux entre le taux de la chronaxie hisienne et l'importance des déformations de la phase Q. R. S. Nous l'attribuons aux mêmes raisons que nous invoquions précédemment pour l'espace P. R.

Ce rapport existerait sans aucun doute, croyons-nous, si l'augmentation de la chronaxie du tissu autonome était partout égale et progressive, c'est-à-dire homogène à travers tout le cœur ; mais elle peut pour des raisons techniques, anatomiques ou fonctionnelles, individuelles, prédominer sur tel ou tel point de ce tissu et créer un ralentissement plus marqué dans une branche du faisceau que dans l'autre et même la bloquer totalement. Pour l'espace P. R., cela nous conduisait aux dissociations isorythmiques bien démontrées, faussant les rapports de la durée de P. R. et de la chronaxie hisienne, pour Q. R. S. au ralentissement prédominant sur une branche, créant une image anormalement déformée non proportionnelle à la chronaxie globale du faisceau mesurée par notre technique.

Cette augmentation anormalement grande de la chronaxie en un point localisé du système autonome ventriculaire échappe à nos moyens de mesure et peut cependant créer des déformations considérables de Q. R. S. que ne justifie pas notre mesure faite au niveau du tronc commun du His. C'est ainsi qu'à notre avis nous ne pouvons pas établir un rapport précis de quantité entre nos mesures de chronaxies hisienne et l'importance de la déformation de l'électrogramme ventriculaire. Toutefois, il n'en reste pas moins certain, et nos expériences le démontrent clairement, que l'allure de Q. R. S. est directement influencée par l'état de l'excitabilité du tissu autonome.



b) Rapports des variations de la phase Q. R. S. de l'électrogramme ventriculaire avec l'excitabilité du myocarde.

Après avoir examiné et démontré l'existence d'un rapport certain entre les variations de la phase Q. R. S. de l'électrogramme ventriculaire avec l'état du système autonome du cœur et plus précisément avec l'excitabilité du faisceau de His, il nous reste à envisager le même problème en fonction de l'état du myocarde.

On sait, en effet, par diverses expériences, qu'à un muscle moins excitable correspond un courant d'action plus étalé.

Il est facile de le démontrer sur un muscle gastrocnémien de grenouille fatigué par un travail prolongé (Laubry-Walser-Deglaude). On en a conclu qu'il devait en être de même pour le cœur : la somme algébrique des électrogrammes élémentaires d'un cœur à tissu autonome normal mais à myocarde altéré, moins excitable, devrait s'étaler sur un temps plus long que celui d'un cœur normal. Le Q. R. S. de son électrogramme total serait dès lors élargi, croché, épaissi et pourrait même contrefaire toutes les images du ralentissement et du blocage complet de l'onde d'excitation réalisée par les altérations du seul tissu autonome intracardiaque.

Cette conception inspirée par les travaux de M. et L. Lapique et C. Veil a été défendue par Laubry, Walser et Deglaude à propos des altérations de l'électrogramme dans les maladies et déficiences du myocarde. Ce dernier y consacra sa thèse. Ces auteurs avaient eu leur attention attirée, d'une part, par l'association presque constante des images classiques expérimentales du bloc du tissu de conduction intraventriculaire avec des signes d'altération myocardique, d'autre part par la discrétion et surtout la rareté des lésions anatomiques de ce tissu autonome dans ces mêmes cas. Ils songèrent dès lors à en donner une explication fonctionnelle basée sur la chronaxie.

Mahaim, dans un travail récent, remarquable, portant sur 22 cœurs dont il a examiné sur coupes histologiques sériees tout le faisceau de His depuis le nœud de Tawara jusqu'à ses arborisations, a fait d'un point de vue d'anatomiste la critique de

cette conception. Après avoir précisé la portée des observations connues, classiquement invoquées par les détracteurs du rôle du tissu autonome, et les avoir critiquées, il montra, sur 22 cœurs ayant présenté de leur vivant une image électrocardiographique de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire ou intraventriculaire, l'existence chez tous, de lésions histologiques suffisamment importantes pour rendre compte de ces déformations électrocardiographiques.

Il était intéressant de reprendre, au point de vue expérimental, la conception si séduisante de Laubry et de ses élèves, afin de vérifier sur le cœur même d'un mammifère (le chien) et non plus par analogie avec ce qui se passe dans un gastrocnémien de grenouille, si la seule diminution des propriétés d'excitabilité du myocarde, en d'autres termes l'augmentation de sa chronaxie pouvait contrefaire toutes les altérations de Q. R. S. réalisées par les modifications anatomiques ou fonctionnelles du tissu autonome.

En un mot, le myocarde est-il capable de déterminer les mêmes troubles électrocardiographiques que le tissu autonome ?

Dans le chapitre précédent, nous avons déjà répondu par la négative pour ce qui concerne les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire mis en évidence électrocardiographiquement. Voyons maintenant s'il en est de même pour la phase Q. R. S. de l'électrogramme des ventricules.

Il faudrait pour s'en rendre compte et en fournir une démonstration cruciale, posséder comme pour le tissu autonome un poison sélectif du myocarde n'atteignant rigoureusement pas le tissu autonome. Nous en sommes, hélas, tout à fait dépourvus. Tous frappent les deux tissus musculaires constitutifs du cœur. Nous avons cependant pu contourner cette difficulté en nous adressant à des expériences au cours desquelles le myocarde était plus rapidement atteint que le tissu autonome, le poison étant injecté cependant dans le torrent circulatoire. Nous avons encore obtenu ce même effet en appliquant le poison par l'intermédiaire d'une compresse bien imbibée, à la surface extérieure du cœur. On pouvait espérer dans cette condition atteindre plus vite et plus profondément le myocarde que le tissu autonome profond.

Enfin, au cours des blocs réflexes par voie vaguale, déterminés par la première injection d'éphédrine, nous avons signalé une augmentation considérable de la chronaxie myocardique, celle

du faisceau de His étant très souvent inchangée. Ces expériences et d'autres nous ont permis d'étudier l'influence d'une augmentation de la chronaxie myocardique sur l'allure de Q. R. S.

a) Intoxication du myocarde par voie externe.

Dans le chapitre précédent (p. 142), nous avons montré qu'une compressé imbibée d'éphédrine enveloppant la masse ventriculaire du cœur, pouvait tripler la chronaxie du myocarde bien avant que ne se modifie celle du faisceau de His. Nous ajoutons (fig. 13, A, B, C) que dans ces conditions les images électrocardiographiques ne laissaient voir aucun trouble de la conduction auriculo-ventriculaire (espace P. R. fixe : 9-10/100).

Si nous examinons maintenant l'électrogramme ventriculaire correspondant, nous remarquons que la chronaxie myocardique en triplant (celle du faisceau de His n'étant pas changée) n'a pratiquement pas modifié l'allure générale de Q. R. S. Tout au plus l'onde T. qui lui fait suite est-elle un peu plus ample.

Pour une chronaxie double du myocarde, Q. R. S. mesure 4/100 de seconde, pour une chronaxie triple Q. R. S. varie entre 4 et 5/100 de seconde (fig. 13 B et C).

Si nous poursuivons l'intoxication, nous voyons P. R. ne pas changer, mais Q. R. S. s'amplifier et s'élargir (fig. 30, B, C). Au lieu de mesurer 4 et 5/100 il atteint successivement 6 et 9/100 de seconde ; ses branches, en outre, s'épaississent (fig. 30, C). Peu avant de fibriller, le cœur étant fortement dilaté, le complexe auriculaire disparaît de nos tracés (fig. 30, D), Q. R. S. s'est encore élargi et mesure maintenant 16/100 de seconde. Or pendant cette phase d'élargissement progressif de Q. R. S., la chronaxie myocardique triplée n'a plus augmenté, tandis que très rapidement il nous a été impossible de mesurer celle du faisceau de His, nos excitations au niveau du sillon restant sans réponse comme pour l'ouabaïne.

Ces altérations tardives de Q. R. S. appartiennent en toute évidence aux modifications progressives et tardives du tissu autonome intraventriculaire, et non pas à celles plus précoces et cependant considérables de la chronaxie myocardique restées sans effet sur l'allure de Q. R. S. de l'électrogramme ventriculaire.

On pourrait cependant faire remarquer à propos de cette expérience qu'elle démontre uniquement qu'une augmentation du

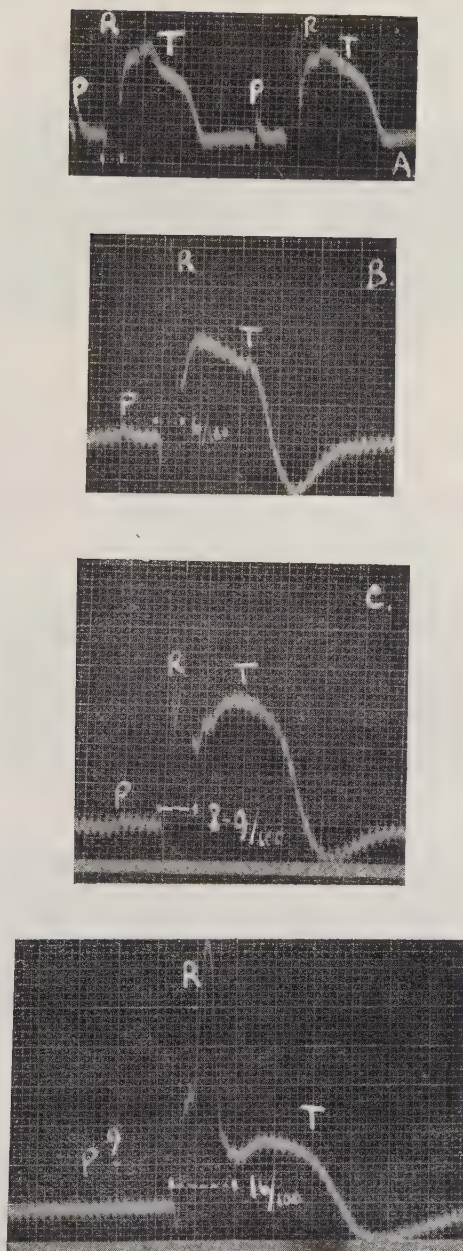


Fig. 30. — Intoxication éphédrinique du cœur par voie extérieure (compresse imbibée d'éphédrine). — A. Tracé témoin avant l'application de la compresse. — B. C. D. Tracés successifs au cours de l'intoxication.

double ou du triple de la chronaxie myocardique est insuffisante pour modifier Q. R. S. et ne prouve nullement l'absence de rapports entre cette phase et l'excitabilité myocardique.

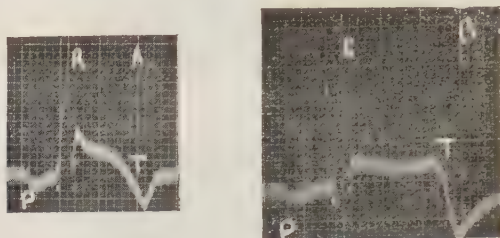


FIG. 31.

Répondre par une expérience à cette objection paraît à première vue difficile parce que tous nos moyens toxiques pour augmenter la chronaxie myocardique au delà du double ou du triple de sa valeur initiale, ont beaucoup de chances d'altérer

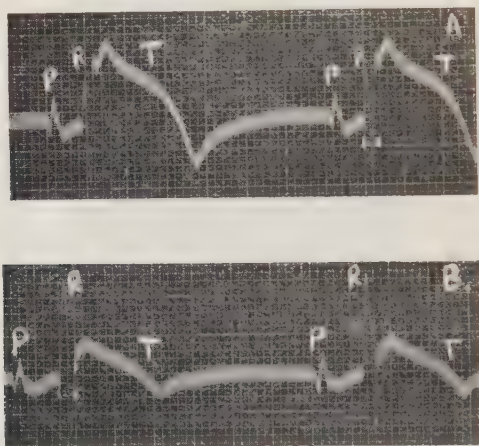


FIG. 32.

aussi, à partir de ce moment, le tissu autonome. Nous avons donc dû procéder d'une autre manière pour y parvenir.

§) Q. R. S. pendant les blocs réflexes survenant après la première injection intraveineuse de 10 cgr. d'éphédrine.

Nous avons signalé plus haut que la première injection d'é-

phédrine à un chien neuf déterminait une forte hypertension suivie de ralentissement du cœur généralement par dissociation auriculo-ventriculaire. La section des deux vagues supprimait cette dernière. Pendant ce bloc, ajoutez-vous, la chronaxie du faisceau de His ne changeait pas, alors que celle du myocarde s'élevait dans des proportions considérables. Or pendant ce bloc réflexe, la phase Q. R. S. ne changeait pas ou pratiquement pas (fig. 17, 18, 19 A. et B).

Expérience du 22-6-32 :

	Chron. myoc.	Chron. his.	Q. R. S. en 100 ^{es}
Avant	0,7	1,2	4 (fig. 31 A)
Pendant le bloc réflexe	3	1	5 (fig. 31 B)

Expérience du 25-6-32 :

Avant	1,2	1,2	3-4 (fig. 32 A)
Pendant le bloc	2-3	1,2	4 (fig. 32 B)

Expérience du 11-7-32 :

Avant	0,3	0,6	4
Pendant le bloc	1,7	?	4

Ces expériences au cours desquelles nous avons vu la chronaxie myocardique s'élever considérablement, passer de 0,3 à 1,7 par exemple, sans que la phase Q. R. S. change, démontrent bien l'indépendance de l'allure de Q. R. S. vis-à-vis de l'état d'excitabilité du myocarde.

γ) Allure de Q. R. S. après intoxications massives et après un repos prolongé faisant suite à une intoxication progressive.

Au cours d'intoxications massives éphédriniques par voie intraveineuse nous avons vu la chronaxie myocardique s'élever bien avant celle du tissu autonome sans entraîner une modification de Q. R. S. (31-1-32).

Après une intoxication prolongée progressive, nous avons abandonné parfois le cœur à lui-même dans une compresse imbibée de sérum chaud. Dans ces conditions, après une heure à une heure et demie de repos, la chronaxie du myocarde ou du tissu autonome était souvent revenue à la normale ou presque. Or seulement dans les expériences à la fin desquelles la chronaxie

hisienne était redevenue normale, Q. R. S. avait également repris sa valeur initiale, passagèrement modifiée. Il en était ainsi, même lorsque, comme l'exemple suivant le montre bien, la chronaxie myocardique était multipliée par six.

Expérience du 26-2-32 :

Intoxication par éphédrine du cœur in situ du chien (fig. 33).

	Chron. myoc.	Chron. his.	Q. R. S. en 100 ^{es} de sec.
Au cours de l'intoxication	0,6	0,9	4 (A fig. 33)
	0,6	1,3	4
	1,2	7	6 (B)
	1,2	7	6 (B)
Repos 1 heure	3,7	0,9	4 (C)

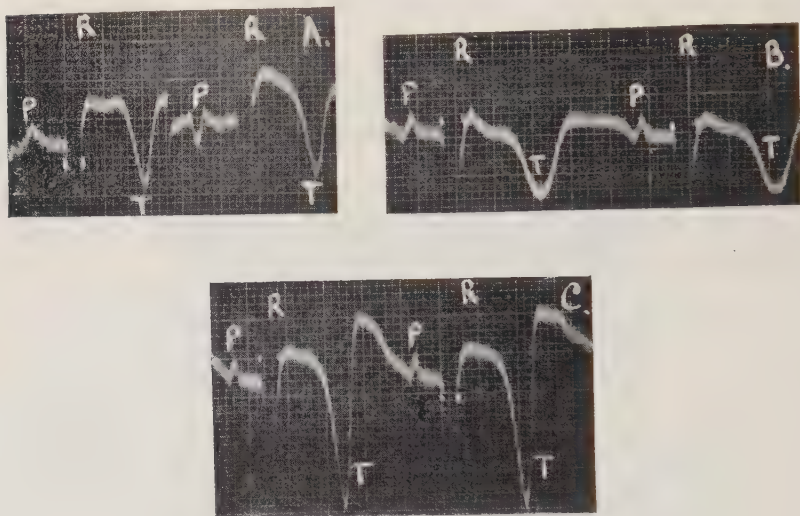


FIG. 33.

Expérience du 22-7-32 :

Intoxication par éphédrine du cœur in situ du chien (fig. 34).

	Chron. myoc.	Chron. his.	Q. R. S. en 100 ^{es} de sec.
Début de l'intoxic.	0,35	1,4	4 (A)
Après intox. prolongée	2	2,2	6 (B)
Après repos 1 h. 30	0,5	2	6 (C)

*
* *

L'ensemble de ces faits expérimentaux nous semble assez probant pour conclure à l'absence d'une relation directe et étroite

entre les déformations de Q. R. S., principalement son élargissement et l'état d'excitabilité du myocarde.

Nous ne nous attarderons pas à rechercher une confirmation ou non de cette observation dans les expériences au cours desquelles la chronaxie des deux tissus musculaires du cœur était modifiée, parce que leur valeur démonstrative serait critiquable. On pourrait en effet montrer qu'avec une chronaxie hisienne élevée par l'éphédrine mais stabilisée à ce taux, le complexe Q. R. S. se modifie parallèlement aux variations de la chronaxie myocardique. Cette démonstration ne serait qu'apparente puisque, comme nous l'avons montré précédemment, il n'y a pas de proportionnalité exacte

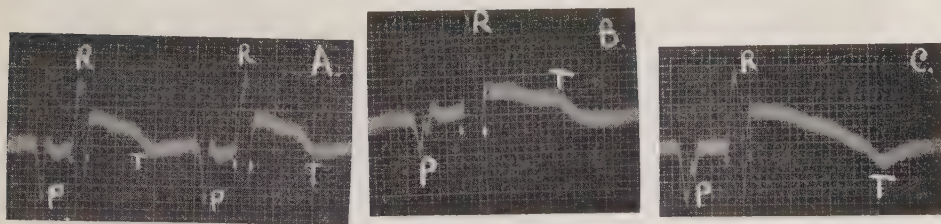


FIG. 34.

entre le taux des chronaxies hisiennes augmentées et l'importance des altérations de Q. R. S. L'intoxication en portant son action plus particulièrement sur une branche du faisceau de His, peut modifier considérablement l'allure de Q. R. S. alors que la chronaxie du faisceau de His mesurée au niveau de son tronc commun (sillon) n'a plus augmenté. Attribuer dans ce cas à l'élévation éventuelle de la chronaxie myocardique la déformation de Q. R. S., serait erroné et illusoire.

*
* *

L'ensemble de nos expériences nous permet de tirer les conclusions suivantes concernant les variations de la phase Q. R. S. de l'électrogramme ventriculaire :

Les variations de la phase Q. R. S. de l'électrogramme ventriculaire et en particulier les signes de ralentissement des variations de potentiel ventriculaire dont Q. R. S. est l'image, ont des rela-

tions certaines et évidentes avec l'état du système autonome. A ce titre elles coïncident très fréquemment avec un allongement du temps de conduction auriculo-ventriculaire (P. R.). Mais Q. R. S. peut s'élargir pour diverses raisons indépendamment de P. R., et réciproquement P. R. peut varier indépendamment de Q. R. S.

L'élargissement, le crochetage et l'épaississement de Q. R. S. présentent des liens certains de *cause à effet* avec le taux de la chronaxie du tissu autonome. Toutefois, il n'existe entre eux aucun rapport quantitatif précis et dès lors prévisible parce que l'intoxication peut prédominer sur telle ou telle partie de ce tissu autonome et y créer, comme pour le mécanisme des dissociations auriculo-ventriculaires, des îlots hétérochrones. Ceux-ci s'opposent à la propagation de l'onde d'excitation et dès lors déforment considérablement Q. R. S. Mais étant donné qu'ils échappent à nos moyens de mesure et d'investigation, nous pouvons relever alors une image de plus en plus déformée de Q. R. S. avec une chronaxie fixe ou à peine modifiée du tronc commun du faisceau de His que nous explorons.

Quant aux rapports de Q. R. S. avec la chronaxie du myocarde, nous n'en avons trouvé la preuve dans aucune de nos expériences. Au contraire, toutes nous ont montré que la chronaxie myocardique pouvait se modifier considérablement sans que Q. R. S. s'altère, à condition que la chronaxie hisienne n'ait pas changé.

Ces conditions expérimentales sont cependant difficiles à réaliser, car la plupart des poisons du myocarde, étant donné qu'ils sont des poisons musculaires, agissent à la fois sur le myocarde et sur le tissu autonome, tous deux tissus musculaires striés ne présentant entre eux que des différences quantitatives morphologiques, chimiques et physiologiques.

Cependant tous ces poisons musculaires ont une phase pendant laquelle ils agissent plus spécialement sur un des deux éléments du cœur. Pendant cette période les relations de l'image Q. R. S. avec l'état du *seul tissu autonome* sont évidentes.

Ce que fait un poison, la maladie doit le faire également. Nous ne pensons pas que celle-ci soit longtemps capable de localiser ses effets ou mieux sa sélectivité sur la partie musculaire la plus différenciée du cœur : le myocarde.

Pendant la phase initiale de son action, *éventuellement sélective*, elle ne pourra faire plus que ce que firent nos poisons ; or nous avons vu qu'à aucun moment l'image de l'électrogramme ventri-

culaire n'avait été modifiée dans ces conditions (fig. 13 A, B et suivantes).

Les troubles électrocardiographiques surviennent en général plus tardivement mais ils sont alors, comme nous l'avons expérimentalement démontré, liés à l'atteinte du tissu autonome frappé comme le myocarde à cette période de l'intoxication ou de la maladie.

*
* *

Si nos expériences semblent ne pas donner raison au mécanisme essentiellement myocardique de l'élargissement du Q. R. S. de l'électrogramme ventriculaire et par conséquent à la conception admettant que la seule altération du myocarde puisse rendre compte d'un certain nombre d'images électrocardiographiques généralement rattachées à des troubles de la conduction dans les branches du tissu spécifique du cœur, nous nous sommes néanmoins demandé si d'un strict point de vue théorique ce mécanisme pouvait être éventuellement invoqué avec raison ?

Il semble en effet qu'il puisse bien en être ainsi, à condition qu'il existe une cause capable de modifier uniquement le taux de la chronaxie myocardique à l'exclusion absolue de celle du tissu autonome. Dans ce cas la variation de potentiel des myomes striés s'étalerait évidemment sur un laps de temps plus grand que normalement. Q. R. S. s'élargirait comme si l'excitation était retardée et arrivait aux différents myomes à des moments distincts et très espacés.

Cette *cause hypothétique* agissant uniquement sur le myocarde devrait en outre augmenter plus considérablement sa chronaxie que ne le peuvent nos poisons, puisqu'en la triplant et même en la décuplant nous n'avons pas vu Q. R. S. s'élargir.

En pratique et *a fortiori* en clinique, nous croyons qu'il ne faut cependant jamais décompter avec cette cause hypothétique modifiant dans des proportions considérables la chronaxie myocardique tout en gardant son absolue sélectivité.

Aussi nous rallions nous délibérément à la conception classique à laquelle Mahaim a récemment fourni les arguments anatomiques les plus importants que l'on puisse souhaiter, à savoir : *Que les altérations de la phase Q. R. S. de l'électrogramme ventriculaire sont toujours l'expression d'un trouble des fonctions du tissu autonome.*

Ces troubles consistent dans une diminution de ses propriétés d'excitabilité et de conductibilité dont nos mesures de chronaxie rendent compte, à condition que l'atteinte du tissu autonome soit homogène. Une augmentation localisée de la chronaxie dans une des branches du faisceau de His, le tissu autonome sus et sous-jacent étant normal, échappe à nos moyens d'investigations.

Mahaim trouve dans tous ces examens anatomiques, des lésions suffisantes pour expliquer ces troubles ; il ne faudrait cependant pas généraliser cette conception anatomique.

Il est évident, et nos expériences sont l'illustration de cette remarque, que pas mal de modifications de la chronaxie hisienne sont indépendantes d'une lésion histologiquement décelable et peuvent dépendre d'un trouble fonctionnel secondaire à une cause vasculaire ou même à une cause nerveuse. Mais ceci mis à part, nous souscrivons entièrement avec lui à la théorie classique des troubles d'origine hisienne de la conduction auriculo-ventriculaire et intraventriculaire observées en clinique et dans l'expérience animale.

C'est le grand mérite de M. Laubry et de ses élèves d'avoir attiré l'attention sur le rôle si important en pathologie de ces troubles fonctionnels transitoires ou même durables, et en particulier dans les manifestations signant une atteinte du tissu autonome du cœur. Nos expériences le confirment pleinement et Geraudel vient d'en donner tout récemment deux preuves anatomiques particulièrement démonstratives, à propos de deux cas de dissociation auriculo-ventriculaires dans lesquels des examens anatomiques cependant minutieux et scrupuleux n'ont pas pu mettre en évidence le substratum lésionnel organique habituellement invoqué.

Geraudel et Coelho en appellent également à l'existence dans ces cas d'une dissociation par trouble fonctionnel du tissu autonome et comme nous-mêmes en accusent peut-être les éléments nerveux du cœur fortement altérés.

BIBLIOGRAPHIE

- ATHANASIU. Sur la prétendue existence d'une onde excitatrice se propageant dans le myocarde. *C. Rend. Acad. Sc. Paris*, 1923, t. CLXXVII, p. 1070.
- BELEKRADEK (J.). L'Electrocardiogramme et l'isolement électrique de la fibre cardiaque. *C. R. Soc. Biol.*, 1923, t. CXXXVIII, p. 428.
- BORUTTAU. Ueber die electrischen erscheinungen am herzen bei der vagusreizung. *Centralbl. f. Physiol.*, 1905, vol. XIX, p. 301.
- BOYER (P.) et LÉVY (J.). L'éphédrine, ses isomères, ses homologues, ses isologues. *La Médecine*, 1928, p. 825.
- CAWALHO (Alberto de). Influence de quelques substances sympathicotropes sur l'action du splanchnique au niveau du rein. *Soc. portugaise de Biol.*, 15 avril 1929, in *Bull.*, p. 377.
- CHAMBON et SALUSSOLA. Actions comparées de la strychnine, de la brucine et de quelques dérivés, sur la chronaxie du muscle lisse et du muscle cardiaque de la grenouille. *Soc. Biol.*, n° 9, décembre 1932, p. 808.
- CHEN: A comparative of study éphédrine, pseudoéphédrine and B. phényl-éthylamine. *Arch. inter. Méd.*, 1927, t. XXXIX, p. 404.
- The acute toxicity of éphédrine. *J. of Pharmac. a. exper. therap.*, 1926, t. XXVII, p. 61.
- The effects of repeated administration of éphédrine. *J. of Pharmac. a. exper. therapeutic.*, 1926, t. XXVII, p. 77.
- , CHANG KENG WU et ERLE HENRICKSEN. Relationship between the pharmacological action and the chemical constitution and configuration of the optical isomers of éphédrine and related compounds. *The J. of Pharmac. a. Exper. Ther.*, 25 février 1929, t. XXXVI, p. 363.
- et MIDDLETON. Ephédrine. *Arch. inter. Méd.*, 1927, t. XXXIX, p. 385.
- et W. MEEK. Further studies of the effect of éphédrine on the circulation. *J. of Pharmacol. a. exper. therap.*, 1926, t. XXVIII, p. 31.
- et MEEK. A comparative study of éphédrine, tyramine and épinéphrine with special reference to the circulation. *J. of Pharmac. a. exper. therap.*, 1926, t. XXVIII, p. 59.
- et SMITH. The action of éphédrine, the active principle of the chenise drug. Ma-Huang. *J. of Pharmac. a. exper. therap.*, 1925, t. XXV, p. 339.
- COELHO (Edouard). Action de l'éphédrine sur le cœur du chien (E. K. G.). *C. R. Soc. Biol.*, 10 décembre 1928, p. 519.
- CUSHNY. — Irreg. Card. a Fibril. Auricular. — *Amer. J. of Med. Sc.*, juin 1911, p. 826.
- On the action of substance of the digitalisseries in the circulation in mammals. — *Jl. of Exper. Med.*, 1897, p. 233.
- DANILEWSKY et WGALKOWA. Ueber den Einfluss der Asphyxie auf die erregbarkeit der intra-cardialen Eindung des Nervus vagus. *Ztschr. f. d. g. exp. Med.*, 1931, vol. LXXV, p. 306.
- DE BOER. The electrogram of the ventricles. *Amer. J. of Physiol.*, LIX, 1930, p. 1-24.
- The influence of Veratrine poisoning on the E. K. G. of the frogshaert. *Jl. of Physiol.*, 1914, 1915, p. 310, t. II.

- DE BOER. Die Folgen der Extrareizung für die E. K. G. des fröschhertzens. *Zts. f. Biol.*, 1915, vol. LXV, p. 428.
- The influence of Veratrine poisoning on the E. K. G. of the froschs Heart. *J. of Phys.*, 1915, 15, vol. II, p. 315.
- L'influence de la vitesse de conduction de l'excitation sur la forme de l'E. K. G. ventriculaire. *Arch. Neerl. de Phys.*, 1919, t. III, p. 7.
- DEGLAUDE. L'électrocardiogramme de l'insuffisance myocardique. *Thèse Paris*, 1926.
- DE MEYER (J.). Sur la dualité de la réaction électrique des systèmes musculaires. *C. R. Soc. Biol.*, 28 février 1920, p. 301.
- Sur les interprétations des différentes phases de l'E. K. G. *C. R. Soc. Biol.*, 28 février 1920, p. 308.
- DESCHAMPS (P. Noel). Médication quinique et quinidinique du cœur. *Thèse Paris*, 1922.
- DE WAELE. Le mécanisme accélérateur et modérateur du cœur en acidose et en alcalose. *Bull. Acad. Roy. Méd. Belgique*, 17 mars 1926, p. 244.
- Influence de l'alcalose et de l'acidose sur l'action des substances vago et sympathicomimétiques. *Bull. Acad. Roy. Méd. Belgique*, 27 mars 1926, p. 256.
- DRURY, T. LEWIS et BULGER. Effects of vagus upon the rate of transmission of the excitation wave in the dogs auricle. *Jl of Phys.*, 54, XCIX.
- DOTY (Edwin). A comparative study of the effect upon rat and rabbit tissues of éphédrine sulfate, épinéphrine chloride and an adrénaline like substance. *J. of Pharmac. a. exper. therap.*, 21 mars 1929, t. XXXVI, p. 519.
- DULIÈRE. Action comparée sur le cœur isolé de la grenouille de nouveaux éthers d'aminocools du groupe des éphédrines. *C. R. Soc. Biol.*, 26 mars 1927, t. XCVI, p. 1067.
- DUMAS. Dissociation isorythmique auriculo-ventriculaire. *Livre jubilaire du Prof. Lépine*.
- EDJENORTH. Progress of myasthenia gravis on use of éphédrine. — *Jl of Amer. Med. Ass.*, 12 avril 1930, vol. XCIV, p. 1136.
- ELEVITCH. Heart clock case caused by éphédrine injection. *Clin. Méd.*, n° 4, 1928, p. 248.
- EPPINGER et ROTBERGER. Ueber die Folgen des Durchschneidung des Tawaraschen Schenkel des Leitungssystems. *Ztschr. f. Klin. Med.*, 1910, LXX, p. 1-20.
- ERLANGER. Irregularities of the heart resulting from disturbed conductivity. *Amer. J. of Med. Sc.*, 1908, vol. CXXXV, p. 797.
- FREDERICQ (H.). *Aspects actuels de la physiologie du myocarde*. Presse univers. de France, Paris, 1927.
- L'action bathmotrope des nerfs du cœur est une action directe (c'est-à-dire indépendante du rythme). *C. R. Soc. Biol.*, 29 mai 1926.
- Congélation partielle du cœur des mammifères au moyen d'air liquide. *C. R. Soc. Biol.*, 1913, vol. LXXIV, p. 1187.
- Action des poisons modificateurs du rythme cardiaque sur les chronaxies du ventricule (caféine, adrénaline, digitale, atropine, cocaïne, choline, acétylcholine, thébaine, pilocarpine). *C. R. Soc. Biol.*, 92, 732, 1925.
- Même titre (neurine, arécholine). *C. R. Soc. Biol.*, 95, 247, mai 1926.
- Sur la nature de la systole de l'oreillette. *Arch. int. de phys.*, 1912, XII, p. 66.
- L'électrogramme des cavités isolées du cœur de la tortue. *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1921, LXXXV, p. 242.
- L'action bathmotrope du pneumogastrique cardiaque apprécié chez le chien par la mesure de la chronaxie du myocarde ventriculaire. *Arch. int. de phys.*, 1925, t. XXIII, p. 188.
- Action de la distension mécanique des fibres du myocarde et des muscles striés sur leur chronaxie. *Arch. inter. de phys.*, 1925, t. XXIII, p. 174.
- Action bathmotrope du sympathique cardiaque. *Arch. int. de phys.*, 113, 1925.
- et A. BROUHA. Action du pneumogastrique sur la chronaxie du cœur des poissons. *C. R. Arch. Biol.*, 1928.

- FREDERICQ (H.) et GARREY. Action of the vagus nerves on the chronaxie of the auricles and ventricles of the turtle heart. *Amer. J. of Phys.*, july 1930, p. 101.
- et KIRSCH (R.). Recherches chronaximétriques relatives à l'action prolongée du Ca et du K dans l'excitabilité du cœur isolé de la tortue. *C. R. Soc. Biol.*, CIII, 31, 21 décembre 1929.
- FROMENT (R.). *Les tachycardies paroxystiques ventriculaires*. Masson et C^{ie}, 1932.
- FUJII. Ueber die Pharmacologische Wirkungen des pseudoéphédrine und deren vergleich mit der des éphédrine. *J. of Oriental Med.*, 1925, t. II, p. 2.
- GALLAVARDIN, DUFOURT et PETZETAKIS. Automatismes ventriculaires intermittents spontanés ou provoqués par la compression oculaire et l'injection d'atropine dans les bradycardies totales. *Arch. Méd. Cœur*, janvier 1914, p. 1.
- GERAUDEL. *Le mécanisme du cœur et ses anomalies*. Masson, 1928.
- La dissociation auriculo-ventriculaire par double commande. *Arch. Mal. Cœur*, juin et juillet 1932.
- et COEHLO. Etude anatomo-clinique de deux cas de Bloc. *Arch. Mal. Cœur*, octobre 1932.
- GODDARD. Changes in the P. wave of the human electrocardiogram. *Arch. of intern. Med.*, 1915, vol. XVI, p. 633.
- HAMBURGER (W.). Clinical and electrocardiographic observations on inversion and other anomalies of the P. Wave. *Arch. f. int. Med.*, 1920, t. XXVI, p. 232.
- HANET (R.). Sur le point d'attaque vasculaire des alcaloïdes de l'ergot. *C. R. Ac. d. Sc.*, 24 janvier 1927, t. CLXXXIV, p. 243.
- Yohimbine et éphédrine. *C. R. Soc. Biol.*, 23 juillet 1927, t. XCVII, p. 618.
- HENRIJEAN. *Le Cœur*. Masson et C^{ie}, 1929.
- HERING. Ueber die Finalschwankung des Vorofselektrokardiogramms. *Pflüger's Arch. f. d. g. Phys.*, 1912, CXLIV, p. 1-6.
- Experimentelle Studien an Säugetieren über das E. K. G. *Pflügers Arch.*, 1909, vol. CXXVII, p. 155.
- HEWLETT. Fibrill. auriculaire coexistant avec des extrasystoles auriculaires. *Heart.*, vol. II, p. 107.
- INOUE. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 1889, vol. XXVII, p. 376.
- KAHN (R.-H.). Die Störungen des herztätigkeit durch adrenaline im E. K. G. *Pflug. arch.*, 1909, vol. CXXIX, p. 374.
- KNOLLE. Ueber die Wirkung der Herzvagus bei warmblüter. *Flug. Arch.*, 1897, p. 591.
- KREITMAR. Ueber einen synthetischer körper mit der wirkung des natürlichen éphédrine (éphétonine). *Munch. Med. Woch.*, 1927, t. LXXIV, p. 190.
- Die pharmacologischen wirkung des éphédrens. *Arch. f. exper. Path.*, 1927, t. CXX, p. 189.
- Wirkt das linksdrehende éphédrine starker als das optischen inaktive éphédrine (éphétonine). *Arch. f. exper. path. u. pharmac.*, 1929, t. XLIII, p. 358.
- KUWAHATA. Action of épiéphédrine in creasing low blood pressure. *Folio Pharmacologica Japon*, 1928.
- LAPICQUE. Comparaison de l'excitabilité du muscle à celle de son nerf moteur. *C. R. Soc. Biol.*, 1906.
- L'excitabilité en fonction du temps. Pres. Univ. de France, 1926.
- Théorie protoplasmique de certaines actions pharmacodynamiques sur le muscle, en relation avec la chronaxie. *Arch. intern. pharmac. et therap.*, 1930, vol. XXXVIII.
- On electric stimulation of muscle trough Ringers solution. *The J. of phys.* 14 novembre 1931, vol. LXXIII, n° 3.
- Has the muscular substance a longer chronaxie than the nervous substance? *J. of Phys.*, 22 octobre 1931, vol. LXXIII, n° 2.
- et — (M.). Die erregbarkeit der tonischen und nichttonischen Fasern eines Muskels, ihr isochronismus im physiologischen Zustande intereinander und mit dem motorischen Nerven. *Pflüger arch. f. d. Menschen u. Tiere*, 1932, 23 april, B. 230, H. 3.

- LAFICQUE (M.) et FREDERICQ (H.). Chronaxies du ventricule et du faisceau de His chez le chien. *Arch. int. de Phys.*, 1924, t. XXIII, p. 93.
- et VEIL (C.). Vitesses musculaires mesurées par la chronaxie dans les différentes parties du cœur et des faisceaux du passage. *C. R. Acad. Sc.*, 163, 103, 1926.
- Modifications de la chronaxie du ventricule et du faisceau de Gaskell pendant l'excitation du pneumogastrique. *C. R. Soc. Biol.*, 91, 120, 1207, 1924.
- Chronaxie des fibres de Purkinje dans le cœur de divers mammifères. *Ann. de Phys.*
- LANGE. Die anatomische Grundlagen für eine myogene theorie des Herzschatlges. *Arch. f. micros. Anat.*, 1914, LXXXIV, L, p. 215.
- LAUBRY et DEGLAUDE. Action de l'ouabaïne sur la conductibilité intracardiaque. *C. R. Soc. Biol.*, 6 décembre 1924.
- WALSER et DEGLAUDE. Electromyogrammes et fatigue musculaire. *C. R. Soc. Biol.*, 5 février 1926.
- Complexes ventriculaires électriques et insuffisance cardiaque. *Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris*, 18 mars 1926.
- LAUGIER. Vitesse d'excitabilité et courants induits. *Thèse de Paris*, 1913, Ravilly, Paris.
- LAUNOY et NICOLLE (P.). Action de l'éphédrine naturelle à dose liminaire sur le cœur *in situ* du lapin. *C. R. Soc. Biol.*
- Dose liminaire d'activité vasculaire de l'éphédrine et de l'adrénaline lévogyre. *C. R. Soc. Biol.*, 2 juin 1928, p. 3.
- Sur l'action hypertensive comparée des éphédrines droite, gauche, racémique de synthèse et de l'éphédrine naturelle. *C. R. Soc. Biol.*, 2 février, C, p. 334.
- LEWIS (Th.). *The mechanism and graphic registration of the Heartbeat*. Shaw and sons 1920.
- et ROTHSCHILD. — The excitatory processus in dog's heart. The ventricles. *Philos. Trans. R. S. London*, 1915, B. CCVI, p. 181.
- MAHAÏM (I.). *Les maladies organiques du faisceau de His-Tawara*. Masson, 1931.
- E. K. G. et Bloc des arborisations. *Ann. de Médecine*, novembre 1932.
- MPAKINS. Experimental heart block with atrioventricular rythm. *Heart*, 1913, 1914, V, p. 291, 341.
- MOBITZ. Zur frage der atrioventriculären automatie Die interferenzdissoziation. *Deut. Archiv. für klin. Med.*, CXLI, p. 258, 1932.
- NOYONS. Over de aktiestroom van de hartsvoorkamer. *XV^e Vlaamsch natuur genes Congress*, 1911, p. 240.
- et BELEKRADEK (J.). L'électrocardiogramme du cœur perfusé au glucose. *C. R. Soc. Biol.*, 1923, p. 621.
- PETZETAKIS. *De la fibrillation cardiaque d'origine nerveuse*. Baillière, 1916.
- L'électrocardiogramme polyphasique des oreillettes. *Ann. de méd.*, mars 1932, t. XXX, n° 1.
- PEZZI et CLERC. Sur quelques troubles du rythme cardiaque provoqué chez le chien par la nicotine. *J. phys. et path. générale*, 1913, vol. XV, p. 1-15.
- QUINCKE et STEIN. Wandel der vorhof und Kammerchronaxie bei veränderter Herztätigkeit. *Arch. f. exper. path. u. pharmac.*, 1931.
- RYLANT (P.). La conduction dans le cœur du mammifère. *Arch. int. de phys.*, 1931, vol. XXXIII, fasc. 4.
- Contribution à l'étude des centres d'automatisme. *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1925, XCVIII, p. 825.
- L'oscillogramme cathodique du cœur de l'homme. *C. R. Soc. Biol. (section belge)*, CIX, 1931, p. 42.
- *C. R. Soc. Clin. Hôp. Bruxelles*, décembre 1931.
- *V^e Réunion de l'Assoc. des physiol.* Lille, 11-14 mai 1931. Rapports, p. 242.
- ROTHBERGER et SCHERF. Wirkt der Vagus auf die Kontraktionstarke der Kammern des Säugetierherzens ? *Ztschr. f. d. g. exper. Med.*, 1930, vol. LXXI, p. 674.
- et WINTERBERG. Ueber Beziehungen des Hertznerven zur Automatischen Reizerzeugung. *Arch. f. phys. v. Pfluger*, 1911, 343.

- ROTHBERGER. Ueber die Beziehungen des Hertznerven zur atrioventriculaire automatie (Nodal rythm). *Pfluger Arch.*, 1910, vol. CXXXV, p. 559.
- Ueber die Beziehungen des Hertznerven zur form des E. K. G. *Pflugers Arch. f. d. g. phys.*, 1910, vol. CXXXV, p. 506.
- ROTHIN et OLIARA. Dosage biologique des quantités de glucosides cardio-actifs fixés par le cœur de grenouille. *C. R. Acad. des Sc.*, 28 mars 1928, p. 901, t. CLXXXVI.
- ROUTIER (D.). Dissociation auriculo-ventriculaire transitoire dans le R. A. *A. Arch. mal. cœur*, 1914, p. 316.
- Etude critique sur les dissociations auriculo-ventriculaires. *Thèse de Paris*, 1915, Baillière.
- RUMKE. Over eenige elektrogrammen van kikkerhartspierfragmenten. *Ned. Tydsch voor Geneesk.*, 1916, p. 462, II.
- Sur quelques électrogrammes de lambeaux du muscle cardiaque de la grenouille. *Arch. Néerl. de Phys.*, 1916-1917, p. 161.
- SAMOJLOFF. Weiten beitrage zur electrophysiologie des herzens. *Pflugers arch.*, 1910, vol. CXXXV, p. 417.
- Die vagus und muskarin Wirkung auf die Stromkurve des Froschhertzens. *Pflugers Arch.*, 1914, vol. CLV, p. 471.
- SCHERF. Reizleitungstorungen im Bundel. *Wien Arch. f. inn. Med.*, 1926, t. XII, p. 427.
- STENSTROMM. On experimental and clinical study of incomplete bundle branch block. *Acta Medica scand.*, 1924, 60, p. 552.
- STRAUS. Zur analyse des E. K. G. s. *Ztschr. f. Biol.*, 1910, LIII, p. 499.
- TIFFENEAU, LÉVY (J.) et BOYER (P.). Sur quelques homologues de la nor-éphédrine. *Paris Méd.*, 16 juin 1928, t. LXVII, p. 553.
- VAN BOGAERT (A.). Action de l'éphédrine basique gauche sur la chronaxie du gastrocnémien de Rana et sur le pied de Helix pomatia. *C. R. Soc. Biol.*, décembre 1931.
- VEIL (C.). Excitabilité et conductibilité dans le cœur. *Thèse de Sciences*, Sorbone, 1919.
- VEIL (P.) et GODINA ALTES. *Traité d'Electrocardiographie clinique*. Doin et C^{ie}, 1928.
- VEIL (C.) et VAN BOGAERT (A.). L'action du curare et de l'atropine sur la chronaxie transversale du cœur. *C. R. Soc. Biol.*, 17 juin 1931.
- Les deux chronaxies du cœur mesurées sélectivement suivant la direction du courant électrique. *C. R. Acad. Sc.*, 1^{er} décembre 1930, t. CXCI, p. 1077.
- Action de l'éphédrine basique gauche sur les chronaxies du cœur. *C. R. Soc. Biol.*, 25 juin 1932.
- VAN LIERE et CRISLER. The influence of the pericardium on acute dilatation produced by vagus stimulation. *Amer. J. of Phys.*, juillet, 1930, vol. XCIV, p. 162.
- VILLARET, JUSTIN BESANÇON et VEWENAT. Recherches sur le muscle bronchique isolé, action des poisons du sympathique et du parasympathique. *C. R. Soc. Biol.*, 16 mars 1929, p. 806.
- WACHSTEIN. Experimentelle Untersuchungen an isolierten Purkingsfaden. *Wien Biol. Gesellsch.*, 9 mai 1932.
- WALSER et DEGLAUDE. Sur l'action physiologique de certains poisons cardiaques. *Ann. de Méd.*, 1926, t. XX, n^o 3, p. 288.
- WENS. Electrographische Untersuchungen nach Bauerausaltung der presorzeptorische nerven in tierversuchen. *Zts. f. Kreislauf.*, 1^{er} juillet 1932, vol. XXIV, p. 406.
- WERZ (R.-V.). Wirkung von strophantine auf die chronaxie des Froschhertzen. *Bull. Pharmacol. Gesellsch. Congrès Wiesbaden*, 9 avril 1932.
- WHITE (P.). Ventricular escape with observations on cases slowing a ventricular rate greater than that of the auricles. *Arch. of Int. Med.*, 1916.
- WIGGERS. *Circulation in health and disease*. Lea and Febriger, 1923.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
TECHNIQUE GÉNÉRALE ET MATÉRIEL.	6

PREMIÈRE PARTIE

*La chronaxie transversale et la chronaxie longitudinale du cœur. —
Etude de leur nature.*

CHAPITRE I. — La chronaxie transversale et la chronaxie longitudinale du cœur.	11
Leur mise en évidence sur le cœur de la grenouille. . .	14
— sur le cœur de tortue.	24
— sur le cœur du chien.	24
a) à thorax ouvert.	25
b) à thorax fermé.	30
CHAPITRE II. — Etude et discussion de la nature de la chronaxie trans- versale et de la chronaxie longitudinale du cœur. .	34
A. — Le muscle cardiaque a-t-il une chronaxie trans- versale et une autre longitudinale, étant entre elles dans le rapport 1/2, 1/3, 1/4, etc. ? . . .	34
B. — La grande chronaxie transversale correspond- elle à celle du tissu autonome du cœur, no- tamment à celle du faisceau de Gaskell-His ?	41
1° Confrontation des chronaxies transversales avec les chiffres obtenus par excitation directe du faisceau de Gaskell, chargé sur une électrode.	42
2° Etude de la nature des deux chronaxies du cœur par la méthode des poisons.	44
a) Allure générale des modifications toxiques des deux chronaxies.	46
b) Allure particulière à chaque poison des variations des deux chronaxies.	51
1° Action du curare sur le cœur des grenouilles. . . .	52
2° Action de l'atropine.	54
c) Chronaxie transversale et chronaxie gaskellienne me- surée directement après intoxication du cœur.	59

d) La chronaxie transversale du cœur se comporte- elle vis-à-vis de l'éphédrine comme celle d'un muscle lent et la chronaxie longitudinale comme celle d'un muscle rapide ?	60
a) Action de l'éphédrine sur le nerf sciatique, le muscle gastrocnémien et sur le pied de l'escargot.	69
b) Action de l'éphédrine sur le cœur :	
α) De la grenouille.	79
β) Du chien.	99
CONCLUSIONS.	114

DEUXIÈME PARTIE

*La chronaxie transversale et la chronaxie longitudinale du cœur. Son applica-
tion à l'étude des troubles de la conduction intracardiaque et des variations de
l'électrogramme ventriculaire.*

CHAPITRE I. — Chronaxie et troubles de la conduction auriculo-ven- triculaire.	119
A. — Technique.	121
B. — Observations concernant les relations de la con- duction auriculo-ventriculaire et du rapport chronaxique du cœur.	121
1 ^o Rapport normal des deux chronaxies du cœur et con- duction normale.	121
2 ^o Etat du rapport initial des deux chronaxies du cœur dans le bloc auriculo-ventriculaire.	122
a) Bloc sur le cœur à vagues sectionnés :	
Cœur excisé de grenouille.	123
Cœur <i>in situ</i> du chien vagotomisé.	124
b) Bloc sur le cœur à vagues intacts.	130
3 ^o Etat du rapport initial des chronaxies cardiaques et ralentissement de la conduction auriculo-ventricu- laire sans dissociation.	134
Espace P. R. et rapport chronaxique myocarde- tissu autonome.	134
4 ^o Conduction auriculo-ventriculaire et valeur absolue du taux des chronaxies cardiaques.	139
a) Espace P. R., blocs et variations de la chronaxie myo- cardique	139
b) Espace P. R., blocs et variations de la chronaxie hi- sienne	143
CONCLUSIONS.	145
CHAPITRE II. — Chronaxie et modifications de l'électrogramme ven- triculaire	149
A. — Nature de la phase Q. R. S. de l'électrocardio- gramme ventriculaire.	151

B. — Phase Q. R. S. de l'électrogramme ventriculaire et chronaxies cardiaques.	153
1 ^o Matériel	153
2 ^o Types des altérations du Q. R. S. étudiées.	153
3 ^o Observations personnelles	154
a) Rapports des variations de Q. R. S. avec l'état du tissu autonome.	154
α Q. R. S. et conduction auriculo-ventriculaire.	155
β Q. R. S. et chronaxie hisienne.	166
b) Rapports des variations de Q. R. S. avec l'excitabilité du myocarde.	172
α Intoxication du myocarde par voie externe.	174
β Q. R. S. pendant les blocs réflexes.	176
γ Allure de Q. R. S. après intoxications massives et après un repos prolongé faisant suite à une intoxication.	177
C. CONCLUSIONS	179
BIBLIOGRAPHIE	183

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Physiologie

**Irradiation dans le système nerveux
des réflexes vasculaires**

Botanique

**Assimilation de l'azote chez les organismes
unicellulaires**

Vu et approuvé :

Paris, le 17 Janvier 1933

Le Doyen de la Faculté des Sciences,
C. MAURAIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

